

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxycodon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée
Oxycodon Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée
Oxycodon Sandoz 20 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oxycodon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 4,5 mg d'oxycodone.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 34,0 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Oxycodon Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 9,0 mg d'oxycodone.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 67,9 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Oxycodon Sandoz 20 mg comprimés à libération prolongée :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 17,9 mg d'oxycodone.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 60,3 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Oxycodon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée :

Comprimés pelliculés à libération prolongée ronds, biconvexes, de couleur bleue, diamètre : 5,3 – 5,9 mm.

Oxycodon Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée :

Comprimés pelliculés à libération prolongée ronds, biconvexes, de couleur blanche, diamètre : 6,8 – 7,4 mm.

Oxycodon Sandoz 20 mg comprimés à libération prolongée :

Comprimés pelliculés à libération prolongée ronds, biconvexes, de couleur rose, diamètre : 6,8 – 7,4 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs sévères, qui ne peuvent être soulagées adéquatement que par des analgésiques opiacés.

Oxycodon Sandoz est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose doit être ajustée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient. Pour des doses non utilisables avec ce médicament, d'autres dosages sont disponibles.

Le dosage correct par patient individuel est la dose la plus faible qui contrôle suffisamment la douleur sans effets indésirables ou avec des effets indésirables tolérables.

Adultes

Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée doivent être pris deux fois par jour, selon un schéma fixe à la dose déterminée.

Dose initiale

La dose initiale habituelle pour un patient n'ayant jamais reçu d'opiacés, ou pour les patients qui présentent une douleur sévère non contrôlée par des opioïdes plus faibles, est de 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone par dose toutes les 12 heures.

Les patients recevant déjà des opiacés peuvent débiter le traitement par des doses d'Oxycodon Sandoz plus élevées, en tenant compte de leur expérience préalable du traitement par opiacés.

Conversion de la morphine :

En raison de la variabilité interindividuelle, la dose doit être titrée soigneusement chez chaque patient afin d'assurer l'administration d'une dose appropriée. En début de traitement, une dose plus faible que la dose équivalente peut être recommandée. Chez les patients recevant de la morphine par voie orale avant le traitement par oxycodone, la dose quotidienne doit être basée sur le rapport suivant : une dose de 10 mg d'oxycodone orale est équivalente à 20 mg de morphine orale.

Ajustement posologique

Certains patients recevant Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée selon un schéma fixe ont besoin d'analgésiques à action rapide comme médicament de secours pour contrôler les douleurs paroxystiques. Oxycodon Sandoz n'est pas destiné au traitement des douleurs paroxystiques. La dose unique du médicament de secours devra représenter 1/6 de la dose équianalgésique quotidienne d'Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée. L'utilisation du médicament de secours plus de deux fois par jour indique qu'il faut augmenter la dose d'Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée. La dose ne doit pas être ajustée plus souvent que tous les 1-2 jours jusqu'à l'obtention d'une administration stable toutes les 12 heures.

Après une augmentation posologique de 10 mg à 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone toutes les 12 heures, les adaptations posologiques seront pratiquées par paliers d'environ un tiers de la dose quotidienne, jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. L'objectif est une dose spécifique du patient toutes les 12 heures qui permettra de maintenir une analgésie adéquate avec des effets indésirables acceptables et aussi peu de médicaments de secours que possible, tant que le contrôle de la douleur est nécessaire.

Une administration symétrique (la même dose le matin et le soir) selon un horaire fixe (toutes les 12 heures) convient à la majorité des patients. Pour certains patients, il peut être bénéfique de répartir les doses de manière asymétrique. En général, il faut choisir la dose analgésique la plus basse qui soit efficace.

Pour le traitement des douleurs non malignes, une dose quotidienne de 40 mg de chlorhydrate d'oxycodone suffit généralement, mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les patients souffrant de douleurs cancéreuses peuvent nécessiter des doses de 80 à 120 mg de chlorhydrate d'oxycodone, lesquelles peuvent être augmentées jusqu'à 400 mg dans des cas individuels.

Durée de l'administration

L'oxycodone ne doit pas être utilisée plus longtemps que nécessaire.

Populations particulières

Personnes âgées

Un ajustement posologique n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés, sans altération de la fonction hépatique ou rénale cliniquement manifeste.

Insuffisance rénale ou hépatique

Chez ces patients, l'initiation de la dose doit respecter une approche conservatrice. La dose initiale adulte recommandée doit être réduite de 50% (par exemple, une dose journalière totale de 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone par voie orale chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes), et la dose de chaque patient doit être augmentée jusqu'à l'obtention d'un contrôle adéquat de la douleur en fonction de sa situation clinique. Dans de tels cas, les comprimés à libération prolongée de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone peuvent être utilisés.

Autres patients à risque

Les patients présentant un faible poids corporel ou qui sont des métaboliseurs lents et qui n'ont jamais reçu d'opioïdes par le passé doivent initialement recevoir la moitié de la dose habituellement recommandée pour les adultes. Dès lors, 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone par dose toutes les 12 heures peut être inadéquate comme dose initiale et dans de tels cas, Les comprimés à libération prolongée de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone peuvent être utilisés.

Population pédiatrique

Les opioïdes peuvent uniquement être utilisés pour des indications appropriées et prescrits par un spécialiste expérimenté dans le traitement de la douleur sévère chez les enfants, avec une évaluation attentive des bénéfices et des risques.

Adolescents (à partir de 12 ans)

Si une formulation à libération prolongée est nécessaire comme traitement initial pour des patients naïfs d'opioïdes, la dose initiale habituelle est de 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone par dose à des intervalles de 12 heures. Compte tenu des recommandations pour d'autres populations spéciales, certains patients pédiatriques peuvent bénéficier d'une dose initiale de 5 mg pour minimiser l'incidence des effets indésirables.

Les patients recevant déjà des opiacés peuvent débiter le traitement par des doses d'Oxycodon Sandoz plus élevées, en tenant compte de leur expérience préalable du traitement par opiacés.

Enfants âgés de moins de 12 ans

La sécurité et l'efficacité de l'oxycodone n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée sont pris deux fois par jour selon un schéma fixe à la dose déterminée.

Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec suffisamment de liquide.

Les comprimés d'Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée ne doivent pas être divisés, cassés, écrasés ou mâchés.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'instaurer un traitement par Oxycodon Sandoz, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan d'arrêt du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux directives de prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent s'entretenir régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son interruption et d'adapter les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement à l'oxycodone, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, il convient de réfléchir à la survenue possible d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- dépression respiratoire sévère avec hypoxie
- taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang (hypercapnie)
- maladie pulmonaire obstructive chronique sévère
- cœur pulmonaire
- asthme bronchique sévère
- iléus paralytique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur dans les cas suivants

- lorsque la fonction respiratoire est gravement altérée,
- chez les patients âgés ou affaiblis,
- apnée du sommeil,
- chez les patients prenant des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres substances actives ayant un effet dépressur sur le système nerveux central, y compris l'alcool (voir aussi rubrique 4.5),
- tolérance, dépendance physique et sevrage (voir ci-dessous),
- chez les patients prenant des inhibiteurs de MAO ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement (voir aussi rubrique 4.5),
- dépendance psychologique [l'addiction], profil d'abus et antécédents d'abus de substances et/ou d'alcool (voir ci-dessous),
- insuffisance de la fonction hépatique ou rénale,
- patients présentant un myxœdème,
- hypothyroïdie,
- maladie d'Addison,
- hypertrophie prostatique,
- psychose toxique,
- alcoolisme, delirium tremens,
- affections des voies biliaires,
- constipation,

- pancréatite,
- maladies inflammatoires et obstructives de l'intestin,
- traumatisme crânien (en raison d'un risque d'augmentation de la pression intracrânienne),
- hypotension,
- hypovolémie,
- épilepsie ou tendance aux convulsions.

En cas d'apparition ou de suspicion d'un iléus paralytique, l'oxycodone doit être immédiatement interrompue.

Affections hépatobiliaires

L'oxycodone peut provoquer un dysfonctionnement et des spasmes du sphincter d'Oddi, ce qui accroît le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. L'oxycodone doit donc être administrée avec précaution chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

Dépression respiratoire

Le risque majeur d'un surdosage des opioïdes est la dépression respiratoire.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil centrale (ASC) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente de façon dose-dépendante le risque d'ASC. Chez les patients présentant une ASC, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés:

L'utilisation concomitante d'oxycodone et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. Si l'on décide de prescrire de l'oxycodone en même temps que des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour détecter les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Afin de prévenir l'altération des propriétés de libération contrôlée des comprimés à libération prolongée, les comprimés à libération prolongée d'Oxycodon Sandoz doivent être avalés en entier et ne doivent pas être divisés, cassés, écrasés ou mâchés. L'administration de comprimés cassés, écrasés ou mâchés entraîne une libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement fatale d'oxycodone (voir rubrique 4.9).

IMAO

L'oxycodone doit être administrée avec prudence chez les patients prenant des inhibiteurs de MAO ou ayant reçu des inhibiteurs de MAO au cours des deux semaines précédentes.

Trouble d'utilisation d'opioïde (abus et dépendance)

Une accoutumance (tolérance) et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes comme l'oxycodone.

L'utilisation répétée d'Oxycodon Sandoz peut conduire à un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Oxycodon Sandoz peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développement d'un TUO est accru chez les patients ayant des

antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles d'utilisation de substances (y compris de troubles liés à l'utilisation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant d'instaurer un traitement par Oxycodon Sandoz et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, il doit être conseillé au patient de contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (par exemple, demande de renouvellement trop précoce de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

Tolérance et dépendance

Le patient peut développer une tolérance à la substance active en cas d'utilisation chronique et nécessiter une augmentation progressive des doses pour maintenir le contrôle de la douleur. Une utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une dépendance physique et un syndrome de sevrage peut survenir en cas d'arrêt brutal du traitement. Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par l'oxycodone, il peut être recommandé de diminuer progressivement la dose pour éviter tout symptôme de sevrage. Les symptômes de sevrage peuvent comporter des bâillements, une mydriase, un larmoiement, une rhinorrhée, un tremblement, une hyperhidrose, de l'anxiété, de l'agitation, des convulsions, de l'insomnie ou une myalgie.

Douleur non maligne

Les opioïdes ne constituent pas le traitement de première ligne pour la douleur chronique non maligne, et ils ne sont pas non plus recommandés en traitement unique. Les opioïdes doivent être utilisés dans le cadre d'un programme thérapeutique global comprenant d'autres médicaments et modalités thérapeutiques. Les patients présentant une douleur chronique non maligne doivent être surveillés afin de détecter tout signe de dépendance ou d'abus de substance.

L'alcool

L'usage concomitant d'alcool et d'Oxycodon Sandoz peut augmenter les effets indésirables de l'oxycodone ; l'usage concomitant doit être évité.

Hyperalgésie

Une hyperalgésie qui ne répondra pas à une nouvelle augmentation de la dose d'oxycodone peut se produire, en particulier à des doses élevées. Une réduction de la dose d'oxycodone ou le passage à un autre opioïde peut s'avérer nécessaire.

Population pédiatrique

L'usage d'Oxycodon Sandoz n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité.

Système endocrinien

Les opioïdes, tels que le chlorhydrate d'oxycodone, peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou -gonadique. Les modifications pouvant être constatées sont une augmentation du taux de prolactine sérique et une diminution des taux de cortisol et de testostérone plasmatiques. Ces changements hormonaux peuvent engendrer des symptômes cliniques.

Interventions chirurgicales

L'utilisation d'Oxycodon Sandoz comprimés à libération prolongée n'est pas recommandée avant une intervention chirurgicale ou au cours des 12 à 24 premières heures suivant une intervention

chirurgicale. En fonction du type et de l'importance de l'intervention, de l'anesthésie choisie, des autres médicaments pris en concomitance et de l'état de santé propre au patient, le délai exact requis pour instaurer un traitement par Oxycodon Sandoz, suite à une intervention, dépend d'une évaluation étroite du rapport bénéfice-risque chez tous les patients.

Les médicaments contenant de l'oxycodone doivent être utilisés avec prudence après une chirurgie abdominale, parce que les opioïdes sont connus pour altérer la motilité intestinale et ils ne doivent pas être utilisés jusqu'à ce que le médecin soit certain d'une fonction intestinale normale.

Suite à une utilisation abusive des formes pharmaceutiques orales par voie parentérale, on peut s'attendre à des effets indésirables graves, susceptibles de menacer le pronostic vital.

Des matrices vides (comprimés) peuvent être retrouvées dans les selles.

Oxycodon Sandoz contient du lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, déficience totale en lactase ou malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

Alerte antidopage

Les athlètes doivent être conscients du fait que ce médicament peut entraîner une réaction positive aux tests antidopage. L'utilisation d'Oxycodon Sandoz en tant qu'agent dopant peut constituer un risque pour la santé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille :

L'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille, augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison de l'effet dépresseur supplémentaire sur le SNC. La dose et la durée d'utilisation du médicament concomitant devront être limitées (voir rubrique 4.4).

Les substances actives ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central (SNC) sont, par exemple, les sédatifs (y compris les benzodiazépines), les gabapentinoïdes tels que la prégabaline, les anxiolytiques, les hypnotiques, les phénothiazines, les neuroleptiques, les antipsychotiques, les antidépresseurs ou d'autres opiacés.

L'alcool peut majorer les effets pharmacodynamiques d'Oxycodon Sandoz ; l'utilisation concomitante doit être évitée.

L'administration concomitante de l'oxycodone et d'agents sérotoninergiques, tels qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peut entraîner une toxicité sérotoninergique. Les symptômes de la toxicité sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental (par ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par ex., tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex., hyperréflexie, manque de coordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex., nausées, vomissements, diarrhée). L'oxycodone doit être utilisée avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la posologie chez les patients utilisant ces médicaments.

Les médicaments qui ont des effets anticholinergiques (par ex., les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques, les antiémétiques, les médicaments psychotropes, les relaxants musculaires, les médicaments contre la maladie de Parkinson) peuvent intensifier les effets indésirables anticholinergiques de l'oxycodone, comme des problèmes de constipation, une bouche sèche ou un trouble de la miction.

L'oxycodone doit s'utiliser avec prudence chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont reçu au cours des deux dernières semaines.

Une diminution ou une augmentation cliniquement pertinente de l'INR (*International Normalized Ratio*) a été observée dans des cas individuels, lors de l'utilisation simultanée d'oxycodone et d'anticoagulants coumariniques.

L'oxycodone est principalement métabolisée par la CYP3A4, avec une contribution de la CYP2D6. Les activités de ces voies métaboliques peuvent être inhibées ou induites par divers médicaments ou éléments nutritionnels administrés concomitamment. Ces interactions sont expliquées en détail dans les paragraphes qui suivent.

Les inhibiteurs de la CYP3A4 tels que les antibiotiques de type macrolide (par ex., la clarithromycine, l'érythromycine ou la téliithromycine), les antifongiques azolés (par ex., le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole ou le posaconazole), les inhibiteurs de la protéase (par ex., le bocéprévir, le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir ou le saquinavir), la cimétidine et le jus de pamplemousse peuvent induire une réduction de la clairance de l'oxycodone qui pourrait provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Dès lors, la dose d'oxycodone peut devoir être ajustée en conséquence.

Quelques exemples spécifiques d'inhibition enzymatique du CYP3A4 sont donnés comme suit :

- L'itraconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, administré par voie orale à la dose de 200 mg pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone orale. En moyenne, l'ASC a été environ 2,4 fois plus élevée (extrêmes: 1,5 - 3,4).
- Le voriconazole, un inhibiteur de la CYP3A4, administré à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant quatre jours (400 mg administrés lors des deux premières doses), a augmenté l'ASC de l'oxycodone orale. En moyenne, l'ASC a été environ 3,6 fois plus élevée (extrêmes: 2,7 - 5,6).
- La téliithromycine, un inhibiteur de la CYP3A4, administrée par voie orale à la dose de 800 mg pendant quatre jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone orale. En moyenne, l'ASC a été environ 1,8 fois plus élevée (extrêmes: 1,3 - 2,3).
- Le jus de pamplemousse, un inhibiteur de la CYP3A4, administré à raison de 200 ml trois fois par jour pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone orale. En moyenne, l'ASC a été environ 1,7 fois plus élevée (extrêmes: 1,1 - 2,1).

Les inducteurs de la CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et provoquer une augmentation de la clairance de l'oxycodone qui pourrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'oxycodone. La dose d'oxycodone peut devoir être ajustée en conséquence.

Quelques exemples spécifiques d'induction enzymatique du CYP3A4 sont donnés comme suit :

- Le millepertuis, un inducteur de la CYP3A4, administré à raison de 300 mg trois fois par jour pendant quinze jours, a réduit l'ASC de l'oxycodone orale. En moyenne, l'ASC a été environ 50% plus faible (extrêmes: 37 - 57%).
- La rifampicine, un inducteur de la CYP3A4, administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant sept jours, a réduit l'ASC de l'oxycodone orale. En moyenne, l'ASC a été environ 86% plus faible.

Les médicaments qui inhibent l'activité de la CYP2D6, tels que la paroxétine ou la quinidine, peuvent induire une diminution de la clairance de l'oxycodone qui pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été effectuées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de ce médicament doit être évitée dans la mesure du possible chez les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent.

Grossesse

Il n'y a que des données limitées concernant l'utilisation de l'oxycodone chez les femmes enceintes. L'oxycodone traverse la barrière placentaire. Les enfants nés de mères qui ont reçu des opioïdes pendant les 3 à 4 dernières semaines avant l'accouchement doivent être surveillés sur le plan d'une dépression respiratoire. Des symptômes de sevrage peuvent être observés chez les nouveau-nés de mères subissant un traitement par oxycodone.

Allaitement

L'oxycodone peut être excrétée dans le lait maternel et peut provoquer une sédation et une dépression respiratoire chez les enfants allaités. Dès lors, l'oxycodone ne doit pas être utilisée chez les mères qui allaitent.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez les humains. Les études effectuées chez les rats n'ont pas montré d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'oxycodone peut affecter les capacités à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Ceci est particulièrement probable au début du traitement par l'oxycodone, après une augmentation de la dose ou une rotation des opiacés et si l'oxycodone est associée à d'autres agents exerçant un effet dépresseur sur le SNC.

Les patients stabilisés avec une dose spécifique ne seront pas nécessairement restreints. Par conséquent, le médecin devra prendre une décision concernant le fait que le patient puisse ou non conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

En raison de ses propriétés pharmacologiques, l'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire, un myosis, un spasme bronchique et un spasme des muscles lisses et elle peut supprimer le réflexe de toux.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment sont des nausées (surtout au début du traitement) et des problèmes de constipation.

La dépression respiratoire est le principal danger d'un surdosage d'opioïdes et survient le plus fréquemment chez les patients âgés ou affaiblis.

Les opioïdes peuvent causer une hypotension sévère dans des sujets sensibles.

Les catégories de fréquence suivantes constituent une base pour le classement des effets indésirables :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)

Très rare ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Rare : herpès simplex

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit, jusqu'à une perte de l'appétit

Peu fréquent : déshydratation

Rare : augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent : anxiété, confusion, dépression, diminution de l'activité, agitation, hyperactivité psychomotrice, nervosité, insomnie, pensées anormales

Peu fréquent : agitation, labilité affective, humeur euphorique, troubles de la perception comme des hallucinations, déréalisation ; diminution de la libido, dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée : agressivité

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence, sédation, vertiges, céphalées

Fréquent : tremblement, léthargie

Peu fréquent : amnésie, convulsion (surtout chez les personnes présentant un trouble épileptique ou qui ont une prédisposition aux convulsions), trouble de la concentration, migraine, hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie, troubles de la coordination, troubles de l'élocution, syncope, paresthésie, dysgeusie

Fréquence indéterminée : hyperalgésie

Affections oculaires

Peu fréquent : altération visuelle, myosis

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : altération de l'audition, vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie, palpitations (dans le contexte d'un syndrome de sevrage)

Affections vasculaires

Peu fréquent : vasodilatation

Rare : hypotension, hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : dyspnée, bronchospasme

Peu fréquent : dépression respiratoire, dysphonie, toux

Fréquence indéterminée : syndrome d'apnée du sommeil centrale

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : constipation, vomissements, nausées

Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, bouche sèche, hoquet, dyspepsie

Peu fréquent : ulcères buccaux, stomatite, dysphagie, flatulences, éructations, iléus

Rare : méléna, troubles dentaires, saignement des gencives

Fréquence indéterminée : caries dentaires

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée : cholestase, colique biliaire, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : prurit
Fréquent : réaction cutanée / rash cutané, hyperhidrose
Peu fréquent : peau sèche
Rare : urticaire

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : dysurie, urgence mictionnelle
Peu fréquent : rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : dysfonction érectile, hypogonadisme
Fréquence indéterminée : aménorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : états asthéniques, fatigue
Peu fréquent : frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, douleur (p.ex. douleur thoracique), malaise, œdème, œdème périphérique, tolérance médicamenteuse, soif
Rare : gain pondéral, poids diminué
Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Peu fréquent : lésions en raison d'accidents

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'Oxycodon Sandoz peut entraîner une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) semblent similaires à ceux observés chez les adultes (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes de l'intoxication

Un surdosage aigu de l'oxycodone peut se manifester par une dépression respiratoire, une somnolence, allant jusqu'à une stupeur ou un coma, une hypotonie, un myosis, une bradycardie, une hypotension, un œdème pulmonaire et le décès du patient.

Une leucoencéphalopathie toxique a été observée en cas de surdosage d'oxycodone.

Traitement de l'intoxication

Les voies respiratoires du patient ne doivent pas être obstruées. Les antagonistes opioïdes purs, comme la naloxone, sont des antidotes spécifiques aux symptômes de surdosage d'opioïdes. Il convient de prendre d'autres mesures de soutien si nécessaire.

Antagonistes opioïdes : la naloxone (par ex., 0,4 à 2 mg par voie intraveineuse). Si nécessaire, l'administration doit être répétée toutes les 2 à 3 minutes ou il conviendra d'administrer une perfusion de 2 mg dans 500 ml de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % (0,004 mg/ml de naloxone). La vitesse de la perfusion doit être adaptée aux bolus déjà administrés et à la réponse du patient au traitement.

Autres mesures de soutien : par ex., une ventilation artificielle, de l'oxygène, des vasopresseurs et une perfusion de fluide, pour la prise en charge d'un choc circulatoire provoqué par un surdosage. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. L'équilibre hydro-électrolytique doit être préservé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: analgésiques ; opioïdes ; alcaloïdes naturels de l'opium
Code ATC: N02AA05

L'oxycodone montre une affinité pour les récepteurs des opiacés kappa, mu et delta dans le cerveau, la moelle épinière et les organes périphériques. Elle agit au niveau de ces récepteurs comme un agoniste des opiacés, sans effet antagoniste. L'effet thérapeutique est principalement analgésique et sédatif. Par rapport à l'oxycodone à libération rapide, administrée seule ou associée à d'autres substances, les comprimés à libération prolongée d'oxycodone soulagent la douleur pendant une période sensiblement plus longue, sans augmentation des effets indésirables.

Système endocrinien

Voir rubrique 4.4.

Système gastro-intestinal

Les opioïdes peuvent induire un spasme du sphincter d'Oddi.

Population pédiatrique

En général, les données de sécurité obtenues avec l'oxycodone dans des études cliniques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, démontrent que l'oxycodone est généralement bien tolérée chez les patients pédiatriques, avec des effets indésirables principalement sur le tractus gastro-intestinal et le système nerveux. Les événements indésirables étaient en accord avec le profil de sécurité connu de l'oxycodone ainsi que d'autres opioïdes puissants comparables (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Il n'existe pas de données d'essais cliniques sur l'utilisation à long terme chez les enfants âgés de 12 à 18 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Il a été possible de calculer que l'absorption de l'oxycodone à partir des comprimés à libération prolongée d'Oxycodon Sandoz est biphasique, avec une demi-vie initiale relativement rapide de 0,6 heure, responsable d'une petite partie de l'absorption de la substance active et une demi-vie plus lente de 6,9 heures, responsable de la majorité de l'absorption de la substance active.

Afin de prévenir l'altération des propriétés de libération contrôlée des comprimés à libération prolongée, les comprimés à libération prolongée d'Oxycodon Sandoz doivent être avalés en entier et ne doivent pas être divisés, cassés, écrasés ou mâchés. L'administration de comprimés cassés, écrasés ou mâchés entraîne une libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement fatale d'oxycodone (voir rubrique 4.9).

La biodisponibilité relative de l'oxycodone à libération prolongée est comparable à celle de l'oxycodone à libération rapide, mais les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 3 heures après la prise des comprimés à libération prolongée, au lieu de 1 à 1,5 heure. Les concentrations plasmatiques maximales et les fluctuations des concentrations d'oxycodone provenant de formulations à libération prolongée et à libération rapide sont comparables lorsqu'on les donne à la même dose quotidienne, respectivement toutes les 12 et 6 heures.

Un repas riche en graisses avant la prise des comprimés n'affecte pas la concentration maximale ni l'importance de l'absorption d'oxycodone.

La biodisponibilité absolue de l'oxycodone représente environ les deux tiers de celle obtenue avec le médicament parentéral.

Distribution

À l'état d'équilibre, le volume de distribution de l'oxycodone s'élève à 2,6 l/kg; la liaison aux protéines plasmatiques est de 38-45%; la demi-vie d'élimination est de 4 à 6 heures et la clairance plasmatique s'élève à 0,8 l/min. La demi-vie d'élimination de l'oxycodone au départ des comprimés à libération prolongée est de 4 à 5 heures, les valeurs à l'équilibre étant atteintes après une moyenne de 1 jour.

Biotransformation

L'oxycodone est métabolisée en noroxycodone et oxymorphone dans l'intestin et le foie, via le système enzymatique du cytochrome P450, ainsi qu'en plusieurs dérivés glucuroconjugués. Des études *in vitro* suggèrent que les doses thérapeutiques de cimetidine n'ont probablement aucun effet significatif sur la formation de noroxycodone. Chez l'homme, la quinidine réduit la production d'oxymorphone, sans influencer de manière substantielle les propriétés pharmacodynamiques de l'oxycodone. La contribution des métabolites à l'effet pharmacodynamique global n'est pas significative.

Élimination

L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés via l'urine et les fèces. L'oxycodone traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Les sujets féminins ont, en moyenne, des concentrations plasmatiques d'oxycodone jusqu'à 25% plus élevées que les sujets masculins sur base du poids corporel ajusté.

Linéarité/non-linéarité

Les comprimés à libération prolongée à 5, 10 et 20 mg sont bioéquivalents de manière proportionnelle à la dose en ce qui concerne la quantité de substance active absorbée, et leur vitesse d'absorption est comparable.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie sur la reproduction et le développement

L'oxycodone n'a montré aucun effet sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de poids corporel et elle n'a pas induit de malformations chez les rats à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg et à des doses de 125 mg/kg de poids corporel chez les lapins. Cependant, chez les lapins, lorsque des fœtus individuels ont été utilisés lors d'une évaluation statistique, on a observé une augmentation dose-dépendante des variations de développement (augmentation des incidences de 27 vertèbres présacrées, de paires de côtes

supplémentaires). Lorsque ces paramètres ont été évalués statistiquement au moyen de portées, seule l'incidence de 27 vertèbres présacrées était augmentée et uniquement dans le groupe 125 mg/kg, soit une dose produisant des effets pharmacotoxiques sévères chez les femelles gravides. Dans une étude sur le développement pré- et postnatal chez des rats, les poids corporels de la génération F1 étaient réduits à la dose de 6 mg/kg/j par rapport aux poids corporels du groupe témoin, aux doses qui ont réduit le poids maternel et l'ingestion alimentaire (NOAEL 2 mg/kg de poids corporel). On n'a pas observé d'effets sur les paramètres de développement physique, réflexologique et sensoriel, pas plus que sur les indices comportementaux et reproducteurs. Aucun effet n'a été mis en évidence chez la génération F2.

Génotoxicité

Les résultats d'études in vitro et in vivo indiquent qu'aux concentrations systémiques d'oxycodone obtenues avec les doses thérapeutiques, le risque génotoxique de l'oxycodone chez l'être humain est minime, voire absent. L'oxycodone ne s'est pas avérée génotoxique dans un test de mutagénicité bactérienne ni dans un test du micronoyau in vivo chez la souris. L'oxycodone a induit une réponse positive dans le test du lymphome de souris in vitro en présence d'une activation métabolique S9 du foie de rat à des niveaux de dose supérieurs à 25 µg/ml. Deux tests d'aberration chromosomique in vitro ont été réalisés sur des lymphocytes humains. Dans le premier test, l'oxycodone était négative sans activation métabolique, mais positive avec activation métabolique S9 24 heures après l'exposition, mais ne l'était pas 48 heures après l'exposition. Dans le second test, l'oxycodone n'a pas montré de clastogénicité que ce soit avec ou sans activation métabolique, à toute concentration et à tout moment.

Cancérogénicité

La cancérogénicité a été évaluée dans une étude de gavage oral d'une durée de 2 ans menée chez des rats Sprague-Dawley. L'oxycodone n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour. Les doses ont été limitées par des effets pharmacologiques de l'oxycodone liés aux opioïdes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Huile de ricin hydrogénée
Copovidone
Behenoyl polyoxyglycérides
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Triglycérides à chaîne moyenne

Pelliculage du comprimé

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Acide stéarique
Dioxyde de titane (E 171)

Oxycodon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée uniquement :

Carmin d'indigo (E 132)

Oxyde d'aluminium hydraté

Oxycodon Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée uniquement :

Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Flacons : Durée de conservation après la première ouverture :
6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Oxydocon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée de 5 mg :

Plaquettes: à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Flacons en HDPE : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Oxydocon Sandoz 10 mg, 20 mg comprimés à libération prolongée :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes de sécurité PVC/PE/PVDC-aluminium consistant en une feuille laminée blanche opaque PVC/PE/PVDC et une feuille d'aluminium, ou dans des flacons HDPE fermés par un bouchon de sécurité à visser (HDPE ou PP) avec ou sans capsule déshydratante en polyéthylène (PE), contenant du gel de silice comme dessiccant.

Présentations :

Plaquettes : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1 et 112 comprimés à libération prolongée

Flacons : 100 et 250 comprimés à libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination / et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Oxycodon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée :	BE335282 (plaquette)
Oxycodon Sandoz 5 mg comprimés à libération prolongée :	BE335291 (HDPE flacon)
Oxycodon Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée :	BE335307 (plaquette)
Oxycodon Sandoz 10 mg comprimés à libération prolongée :	BE335316 (HDPE flacon)
Oxycodon Sandoz 20 mg comprimés à libération prolongée :	BE335325 (plaquette)
Oxycodon Sandoz 20 mg comprimés à libération prolongée :	BE335334 (HDPE flacon)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :	3 mars 2009
Date de dernier renouvellement :	18 décembre 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2025.
Date d'approbation du texte : 04/2025.