

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OxyNorm Instant 5 mg, comprimés orodispersibles
OxyNorm Instant 10 mg, comprimés orodispersibles
OxyNorm Instant 20 mg, comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

OxyNorm Instant 5 mg, comprimés orodispersibles :

Un comprimé orodispersible contient 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone, ce qui correspond à 4,48 mg d'oxycodone.

OxyNorm Instant 10 mg, comprimés orodispersibles :

Un comprimé orodispersible contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone, ce qui correspond à 8,97 mg d'oxycodone.

OxyNorm Instant 20 mg, comprimés orodispersibles :

Un comprimé orodispersible contient 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone, ce qui correspond à 17,94 mg d'oxycodone.

Excipients à effet notoire

Un comprimé orodispersible OxyNorm Instant 5 mg contient 2,7 mg d'aspartame (E951), 0,34 mg de cinéol et 14,2 mg de saccharose.

Un comprimé orodispersible OxyNorm Instant 10 mg contient 5,4 mg d'aspartame (E951), 0,67 mg de cinéol et 28,4 mg de saccharose.

Un comprimé orodispersible OxyNorm Instant 20 mg contient 10,8 mg d'aspartame (E951), 1,34 mg de cinéol et 56,8 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Les comprimés orodispersibles OxyNorm Instant 5 mg sont des comprimés ronds et plats, blancs à blanc cassé, de 8 mm de diamètre, présentant un bord biseauté et les mentions « O » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

Les comprimés orodispersibles OxyNorm Instant 10 mg sont des comprimés ronds et plats, blancs à blanc cassé, de 9 mm de diamètre, présentant un bord biseauté et les mentions « O » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Les comprimés orodispersibles OxyNorm Instant 20 mg sont des comprimés ronds et plats, blancs à blanc cassé, de 12 mm de diamètre, présentant un bord biseauté et les mentions « O » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OxyNorm Instant comprimés orodispersibles est indiqué chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement de la douleur sévère ne pouvant être prise en charge de manière adéquate que par des analgésiques opioïdes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

OxyNorm Instant comprimés orodispersibles est avant tout conçu pour un titrage individuel de la dose avant un traitement aux opioïdes à libération prolongée ainsi que pour le traitement des accès de douleur.

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité de chaque patient. 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.

Si une formulation d'opioïdes à libération immédiate est utilisée comme médicament de secours en plus de la formulation à libération prolongée, la nécessité de plus de deux administrations du médicament de secours par jour pourrait être un signe que la dose à libération prolongée doit être augmentée.

Sauf prescription contraire, OxyNorm Instant comprimés orodispersibles doit être administré comme suit :

Adultes

La dose de départ habituelle pour les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes, les patients qui présentent une douleur sévère non contrôlée par des opioïdes plus faibles ou les patients âgés affaiblis est de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone toutes les 6 heures.

La dose doit être titrée soigneusement, tous les jours si nécessaire, afin d'obtenir l'analgésie. La posologie correcte pour chaque patient est celle qui permet de contrôler la douleur tout en n'entraînant aucun effet secondaire ou uniquement des effets secondaires acceptables.

En cas d'usage en tant que médicament de secours, si plus du double de la dose quotidienne est nécessaire, cela indique généralement que la dose du médicament à libération prolongée doit être augmentée.

Les patients qui ont déjà été traités aux opioïdes précédemment peuvent commencer par une posologie plus élevée, en fonction de l'usage antérieur d'opioïdes.

Durée du traitement

L'oxycodone ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire. Voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour la nécessité d'une surveillance étroite d'un développement d'une dépendance et d'un abus.

Personnes âgées

Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés ne présentant aucun trouble hépatique ou rénal cliniquement manifeste.

Patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique

Chez les patients souffrant d'un trouble de la fonction rénale, l'excrétion de l'oxycodone et des métabolites est réduite. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, l'effet analgésique est prolongé et les taux plasmatiques augmentent.

Pour ces patients, la titration de la dose doit suivre une approche conservatrice. La dose initiale recommandée pour les adultes doit être diminuée de 50 % (par exemple, une dose journalière totale de 10 mg administrée par voie orale chez des patients qui n'ont pas été traités auparavant par opioïdes). Chaque patient doit être titré selon sa situation clinique, jusqu'à ce que l'effet analgésique soit atteint. Aucune expérience concernant l'utilisation du médicament pendant une dialyse n'est disponible.

Autres patients à risques

Chez les patients présentant un faible poids corporel et chez les patients qui métabolisent les médicaments plus lentement, la posologie utilisée dans un premier temps doit être la moitié de la dose normalement recommandée pour les adultes.

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 (âgés de 12 ans et plus)

La dose de départ habituelle pour les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes et présentant une douleur sévère non contrôlée par des opioïdes plus faibles est de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone toutes les 6 heures.

La dose doit être titrée soigneusement, tous les jours si nécessaire, afin d'obtenir l'analgésie.

Pendant ce processus, l'intervalle posologique d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles peut être réduit à 4 heures si nécessaire. Toutefois, OxyNorm Instant comprimés orodispersibles ne peut pas être pris plus de 6 fois par jour.

Chez les patients recevant déjà des opioïdes, on peut commencer avec des doses plus élevées, et ceci en fonction de l'expérience précédente acquise sur le patient en matière d'opioïdes.

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. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

OxyNorm Instant comprimés orodispersibles doit être pris en respectant un intervalle de 4 à 6 heures entre chaque prise. S'il est utilisé en vue d'un titrage de la dose, OxyNorm Instant comprimés orodispersibles doit être pris à heures fixes (toutes les 6 heures).

Le comprimé orodispersible doit être déposé sur la langue, où il sera sucé jusqu'à ce qu'il soit entièrement désintégré dans la salive avant d'être avalé.

OxyNorm Instant comprimés orodispersibles peut être pris pendant les repas ou en dehors de ceux-ci.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'instaurer un traitement par OxyNorm Instant, 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
- Obstruction respiratoire chronique sévère
- Asthme bronchique sévère
- Cœur pulmonaire
- Dépression respiratoire sévère accompagnée d'hypoxie et/ou hypercapnie

- Iléus paralytique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'oxycodone doit être administrée avec prudence chez les patients présentant:

- Fonction respiratoire gravement altérée
- Apnée du sommeil
- Co-administration de dépresseurs du SNC (voir ci-dessous et rubrique 4.5)
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO, voir ci-dessous et rubrique 4.5)
- Tolérance, dépendance physique et retrait (voir ci-dessous)
- Dépendance psychologique [addiction], profil d'abus et antécédents d'abus de substances et / ou d'alcool (voir ci-dessous)
- Personnes âgées affaiblies
- Blessure à la tête, lésions intracrâniennes ou augmentation de la pression intracrânienne, diminution du niveau de conscience d'origine incertaine
- Hypotension
- Hypovolémie
- Trouble épileptique ou prédisposition aux convulsions
- Pancréatite
- Maladies intestinales obstructives et inflammatoires
- Fonction hépatique altérée
- Fonction rénale altérée
- Myxœdème
- Hypothyroïdie
- Maladie d'Addison
- Hypertrophie de la prostate
- Alcoolisme
- Psychose toxique
- Delirium tremens
- Constipation
- Maladies des voies biliaires

En cas d'apparition ou de suspicion d'iléus paralytique, OxyNorm Instant comprimés orodispersibles doit être immédiatement arrêté.

Dépression respiratoire

Le principal risque inhérent à une utilisation abusive d'opioïdes est une dépression respiratoire.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ASC) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque de ASC d'une manière dose-dépendante. Chez les patients qui présentent un ASC, envisagez de réduire la dose totale d'opioïdes.

Risques émanant de l'administration concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante d'opioïdes, dont le chlorhydrate d'oxycodone, et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, toute prescription concomitante d'opioïdes et de sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels les autres alternatives de traitement ne sont pas appropriées. Si la décision est prise de prescrire du chlorhydrate d'oxycodone en concomitance avec des sédatifs, il convient de choisir les doses efficaces les plus faibles possibles avec des durées d'utilisation concomitante minimales.

Les patients doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tous signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins afin de connaître ces symptômes (voir rubrique 4.5).

IMAO

L'oxycodone doit être administrée avec prudence chez les patients prenant des IMAO ou ayant reçu des IMAO 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'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles 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 d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles 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 d'opioïde (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 OxyNorm Instant 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 symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

Accoutumance et sevrage

Une accoutumance peut apparaître chez les patients qui utilisent la substance active de manière chronique. Ces patients auront besoin d'une dose de plus en plus importante pour maintenir l'analgésie. L'utilisation à long terme de ce produit peut entraîner une dépendance physique, de sorte que des symptômes de manque peuvent apparaître en cas d'arrêt brutal du traitement. Si le patient n'a plus besoin d'un traitement par oxycodone, il peut être indiqué de réduire la posologie progressivement afin d'éviter tout symptôme de manque. Des symptômes de manque peuvent survenir, notamment bâillements, mydriase, larmoiements, écoulement nasal, tremblements, hyperhidrose, angoisse, agitation, convulsions, insomnie ou myalgie.

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.

Les opioïdes ne constituent pas le traitement de première ligne pour la douleur chronique non maligne, et ils ne sont pas recommandés en tant que 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.

La prise concomitante d'alcool et d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles.

Il peut survenir une hyperalgésie qui ne réagit pas à une augmentation supplémentaire de la dose d'oxycodone, particulièrement en cas de dosages élevés. Une diminution de la dose ou un changement d'opioïde peut alors s'avérer nécessaire.

L'utilité d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles n'est pas prouvée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont donc pas été établies et OxyNorm Instant comprimés orodispersibles n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

OxyNorm Instant comprimés orodispersibles doit être utilisé avec vigilance avant une opération et dans les 12 à 24 premières heures après une opération. Selon le type et la durée de l'opération, la procédure anesthésique sélectionnée, les autres médicaments concomitants et l'état individuel du patient, le moment exact pour instaurer un traitement post-opératoire avec OxyNorm Instant comprimés orodispersibles dépend d'une évaluation prudente du rapport risque/bénéfice pour chaque patient individuel.

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 de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Ces modifications hormonales peuvent engendrer des symptômes cliniques.

Comme pour toutes les préparations à base d'opioïdes, la prudence est de mise à l'utilisation de produits à base d'oxycodone après des opérations abdominales. En effet, les opioïdes sont réputés avoir un impact négatif sur la motilité intestinale. Ils ne peuvent être utilisés qu'après que le médecin a constaté que la fonction intestinale est de nouveau normale.

OxyNorm Instant comprimés orodispersibles est destiné à un usage oral exclusivement. Une administration parentérale abusive de formes posologiques non approuvées pour l'administration parentérale peut induire de graves effets indésirables, éventuellement létaux.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

L'aspartame contient une source de phénylalanine qui peut être dangereuse pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

L'utilisation d'OxyNorm Instant peut entraîner des contrôles antidopage positifs. L'utilisation d'OxyNorm Instant en tant qu'agent dopant peut entraîner des risques pour la santé.

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmentent le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès du fait de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Des médicaments qui exercent un effet dépresseur sur le système nerveux central comprennent, sans s'y limiter : autres opioïdes, gabapentinoïdes tels que la prégabaline, les anxiolytiques, les hypnotiques et les sédatifs (y compris les benzodiazépines), les antipsychotiques, les antidépresseurs, les phénothiazines, l'alcool.

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles, la prise concomitante d'alcool et d'OxyNorm Instant comprimés orodispersibles 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 à action anticholinergique (par exemple, les antidépresseurs tricycliques, anti-histaminiques, anti-émétiques, anti-psychotiques, relaxants musculaires, médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson) peuvent renforcer les effets indésirables anticholinergiques de l'oxycodone tels que la constipation, la sécheresse buccale ou le dysfonctionnement de l'excrétion urinaire.

L'oxycodone doit être utilisé avec vigilance en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO ou à moins de 2 semaines après l'arrêt de l'utilisation d'inhibiteurs de la MAO.

Une augmentation ou une diminution cliniquement significative de l'INR (International Normalized Ratio) a été constatée chez des individus qui étaient traités simultanément avec de l'oxycodone et des anticoagulants à base de coumarine.

L'oxycodone est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et en partie par le CYP2D6. Toute utilisation concomitante d'autres médicaments ou compléments alimentaires peut ralentir ou induire le métabolisme. Les paragraphes ci-dessous expliquent les interactions de manière plus détaillée.

Les inhibiteurs du CYP3A4, comme les macrolides (par ex. clarithromycine, érythromycine, télithromycine), les fongicides du type azole (par ex. kétoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), les inhibiteurs de protéases (par ex. bocéprévir, ritonavir, indinavir, nelfinavir et saquinavir), la cimétidine et le jus de pamplemousse peuvent diminuer la clairance de l'oxycodone. Ce qui peut induire une augmentation des taux plasmatiques de l'oxycodone. C'est la raison pour laquelle il convient éventuellement d'adapter la posologie de l'oxycodone.

Plusieurs exemples spécifiques sont présentés ci-dessous :

- L'itraconazol, un puissant inhibiteur du CYP3A4, 200 mg administrés par voie orale pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone oral. En moyenne, l'ASC était environ 2,4 fois supérieure (largeur de la distribution : 1,5 - 3,4).
- Le voriconazol, un inhibiteur du CYP3A4, 200 mg administrés deux fois par jour pendant quatre jours (400 mg pour les deux premières doses), a augmenté l'ASC de l'oxycodone oral. En moyenne, l'ASC était environ 3,6 fois supérieure (largeur de la distribution : 2,7 - 5,6).
- La télithromycine, un inhibiteur du CYP3A4, 800 mg administrés par voie orale pendant quatre jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone oral. En moyenne, l'ASC était environ 1,8 fois supérieure (largeur de la distribution : 1,3 - 2,3).
- Le jus de pamplemousse, un inhibiteur du CYP3A4, 200 ml administrés trois fois par jour pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone oral. En moyenne, l'ASC était environ 1,7 fois supérieure (largeur de la distribution : 1,1 - 2,1).

Les inducteurs du CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et faire augmenter la clairance de l'oxycodone. Ce qui induit une diminution des concentrations plasmatiques d'oxycodone. C'est la raison pour laquelle il convient éventuellement d'adapter la posologie de l'oxycodone.

Plusieurs exemples spécifiques sont présentés ci-dessous :

- Le millepertuis, un inducteur du CYP3A4, 300 mg administrés trois fois par jour pendant quinze jours, a fait chuter l'ASC de l'oxycodone oral. En moyenne, l'ASC était environ 50 % inférieure (largeur de la distribution : 37 - 57 %).
- La rifampicine, un inducteur du CYP3A4, 600 mg administrés une fois par jour pendant sept jours, a fait chuter l'ASC de l'oxycodone oral. En moyenne, l'ASC était environ 86 % inférieure.

Les médicaments qui inhibent le CYP2D6, comme la paroxétine et la quinidine, peuvent réduire la clairance de l'oxycodone, ce qui peut induire une augmentation des taux plasmatiques d'oxycodone.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de ce médicament doit être évitée le plus possible chez des patientes enceintes ou allaitantes.

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'oxycodone chez la femme enceinte. Il convient de contrôler la présence éventuelle d'une dépression respiratoire chez les nouveau-nés si leur mère a utilisé des opioïdes au cours des 3 à 4 dernières semaines de grossesse. Chez les nouveau-nés de mères qui ont été traitées par oxycodone, des symptômes de sevrage peuvent être constatés.

Allaitement

L'oxycodone est excrété dans le lait maternel et peut causer une sédation et une dépression respiratoire chez l'enfant allaité. C'est la raison pour laquelle OxyNorm Instant comprimés orodispersibles ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet de l'oxycodone sur la fertilité n'est disponible. Des études menées chez les rats n'ont révélé aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

L'oxycodone a un effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cela peut se produire essentiellement au début du traitement, après une augmentation de la dose ou après le remplacement du produit, ou encore si OxyNorm Instant comprimés orodispersibles est utilisé en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui dépriment le système nerveux central.

Les patients qui prennent une dose bien précise ne subiront pas nécessairement de limitation de cette capacité. C'est pourquoi les patients doivent discuter avec leur médecin de leur capacité à utiliser des machines et à conduire des véhicules.

4.8 Effets indésirables

En raison de ses propriétés pharmacologiques, l'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire, un myosis, des spasmes bronchiques, des spasmes des muscles lisses et une inhibition du réflexe de toux.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment sont les nausées (surtout au début du traitement) et la constipation.

La dépression respiratoire est le principal effet néfaste d'un surdosage d'opioïdes. Elle se manifeste principalement chez les patients âgés et affaiblis.

Les effets indésirables sont classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, <1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1000, <1/100$
Rare	$(\geq 1/10\ 000, <1/1000)$
Très rare	$<1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Infections et infestations

Rare : Herpes simplex

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Hypersensibilité
Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Diminution ou perte d'appétit
Peu fréquent : Déshydratation
Rare : Augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent : Angoisse, confusion, dépression, diminution de l'activité, fièvre, hyperactivité psychomotrice, nervosité, insomnie, pensées anormales
Peu fréquent : Agitation, altérations de l'humeur, euphorie, troubles de la perception (par exemple : hallucinations, dépersonnalisation), diminution de la libido, dépendance (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée : Agressivité

Affections du système nerveux

Très fréquent : Somnolence, sédation, étourdissements, céphalées
Fréquent : Tremblements, léthargie
Peu fréquent : Amnésie, crises d'épilepsie (notamment chez les personnes souffrant d'un trouble épileptique ou présentant une tendance aux convulsions), diminution de la concentration, migraine, hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie, troubles de la coordination, trouble de la parole, syncope, paresthésie, dysgueusie
Fréquence indéterminée : Hyperalgésie

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles de la vue, myosis

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Diminution de l'audition, vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie, palpitations (comme symptômes de sevrage)

Affections vasculaires

Peu fréquent : Vasodilatation
Rare : Hypotension, hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dyspnée
Peu fréquent : Dépression respiratoires, dysphonie, toux
Fréquence indéterminée : Syndrome d'apnée du sommeil centrale

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Constipation, vomissements, nausées
Fréquent : Douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale, hoquet, dyspepsie
Peu fréquent : Ulcération buccale, stomatite, dysphagie, flatulences, éructations, iléus
Rare : Méléna, anomalies dentaires, saignements des gencives
Fréquence indéterminée : Caries dentaires

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence indéterminée : Cholestase, coliques biliaires, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Prurit
Fréquent : Réactions cutanées, éruption cutanée, sueurs
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 : Impuissance, hypogonadisme
Fréquence indéterminée : Aménorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Asthénie, fatigue
Peu fréquent : Tremblements, symptômes de manque, douleur (à la poitrine, par exemple), malaise, œdème, œdème périphérique, accoutumance, soif
Rare : Prise de poids, perte de poids
Fréquence indéterminée : Syndrome de sevrage néonatal

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent : Blessure accidentelle

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'OxyNorm Instant 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 :

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication

Les symptômes d'un surdosage aigu d'oxycodone sont les suivants : dépression respiratoire, somnolence évoluant en stupeur ou coma, hypotonie, myosis, bradycardie, hypotension, œdème pulmonaire et mort.

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

Traitement de l'intoxication

Dans un premier temps, il convient de veiller à ce que les voies respiratoires ne soient pas 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.

Antagoniste des opioïdes : Naloxone (par exemple : naloxone 0,4-2 mg en intraveineuse). Si nécessaire, répéter toutes les 2 à 3 minutes ou administrer une perfusion de 2 mg dans 500 ml de sérum physiologique à 0,9% ou de dextrose à 5% (0,004 mg/ml naloxone). La vitesse de la perfusion doit être adaptée aux bolus déjà administrés et à la réaction du patient.

Autres mesures de soutien : Elles comprennent : ventilation artificielle, oxygène, vasopresseurs et perfusion de fluide pour le traitement du choc circulatoire qui peut accompagner un surdosage. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. L'équilibre hydro-électrolytique doit être préservé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Alcaloïdes naturels de l'opium, code ATC : N02A A05

L'oxycodone possède une affinité pour les récepteurs opiacés kappa, mu et delta du cerveau, de la moelle épinière et des organes périphériques. L'oxycodone est un opioïde agoniste sans propriétés antagonistes. Son effet thérapeutique est essentiellement analgésique et sédatif.

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 d'innocuité 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 secondaires principalement sur le tractus gastro-intestinal et le système nerveux. Les événements indésirables étaient en accord avec le profil d'innocuité connu de l'oxycodone ainsi que d'autres opioïdes forts comparables (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de la solution, les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes dans un délai de 1 heure.

Distribution

Après absorption, l'oxycodone est distribuée dans le corps entier. Environ 45 % de la molécule est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'oxycodone est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal et le foie via le CYP3A4 et le CYP2D6 en noroxycodone, oxymorphone et en noroxymorphone, qui sont ensuite glucuroconjuguées. Aucun de ces métabolites ne devrait contribuer de façon significative à l'effet analgésique de l'oxycodone. Des études *in vitro* indiquent que les dosages thérapeutiques de cimetidine n'exercent probablement aucune influence significative sur la formation de la noroxycodone. La quinidine diminue la formation d'oxymorphone chez l'être humain, sans influencer de manière substantielle la pharmacodynamique de l'oxycodone. La contribution des métabolites à l'effet pharmacodynamique total n'est pas significative.

Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 4 heures environ. L'oxycodone et les métabolites sont excrétés aussi bien dans l'urine que dans les selles. L'oxycodone traverse le placenta et peut se retrouver 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 la base du poids corporel ajusté.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie sur la reproduction et le développement

L'oxycodone n'a eu aucun effet sur la fertilité ou sur le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles et femelles à des doses aussi élevées que 8 mg/kg/jour. Par ailleurs, l'oxycodone n'a induit aucune malformation chez les rats à des doses aussi élevées que 8 mg/kg/jour et chez les lapins à des doses aussi élevées que 125 mg/kg/jour. Chez le lapin, lors de l'analyse des données portant sur des fœtus individuels, des augmentations des variations de développement corrélées à la dose ont été observées (augmentation de l'incidence de vertèbres présacrées supplémentaires (27) et de paires de côtes supplémentaires). Toutefois, lorsque ces mêmes données ont été analysées par nichée et non sur la base de fœtus individuels, il n'y avait plus d'augmentation des variations de développement corrélées à la dose, même si l'incidence des vertèbres présacrées supplémentaires est restée significativement supérieure dans le groupe recevant 125 mg/kg/jour, par rapport au groupe témoin. Étant donné que ce niveau de dose était associé à des effets pharmacotoxiques sévères chez les animaux gestants, ces observations réalisées chez les fœtus pourraient constituer un effet secondaire d'une toxicité sévère chez les mères.

Au cours d'une étude sur le développement pré-natal et post-natal chez le rat, les paramètres de poids corporel maternel et de prise alimentaire des mères étaient plus faibles aux doses ≥ 2 mg/kg/jour, par rapport au groupe témoin. Les poids corporels étaient plus faibles dans la génération F1 issue des rates du groupe ayant reçu la dose de 6 mg/kg/jour. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de développement physique, sensoriel et des réflexes ; aucun effet n'a été observé non plus sur les indices comportementaux et reproducteurs chez la progéniture F1 (la NOEL pour la progéniture F1 était de 2 mg/kg/jour sur la base des effets sur le poids corporel observés à la dose de 6 mg/kg/jour). Aucun effet n'a été observé sur la génération F2 avec une dose quelconque de l'étude.

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 mutagenicité 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Billes de sucre (contenant du saccharose et de l'amidon de maïs)
Dispersion polyacrylique à 30%
Hypromellose
Mannitol
Dioxyde de silicium
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Aspartame (E951)
Arôme de menthe poivrée (contient de l'huile de menthe poivrée (cinéol) et de la maltodextrine)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PA/Al/PVC recouverts d'un film aluminium pelable
14 comprimés orodispersibles
21 comprimés orodispersibles
28 comprimés orodispersibles
49 comprimés orodispersibles
56 comprimés orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique

OxyNorm Instant 5 mg : BE319067

OxyNorm Instant 10 mg : BE319076

OxyNorm Instant 20 mg : BE319085

Luxembourg

OxyNorm Instant 5 mg : 2008110044

- 0495684: 1*14 comprimés
- 0495698: 1*28 comprimés
- 0495703: 1*56 comprimés

OxyNorm Instant 10 mg : 2008110045

- 0495717: 1*14 comprimés
- 0495721: 1*28 comprimés
- 0495734: 1*56 comprimés

OxyNorm Instant 20 mg : 2008110043

- 0495653: 1*14 comprimés
- 0495667: 1*28 comprimés
- 0495671: 1*56 comprimés

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

06/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2025

Date d'approbation du texte : 04/2025