

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OxyNorm 10 mg/ml, solution injectable/solution à diluer injectable ou perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone correspondant à 9 mg d'oxycodone.

Chaque 1 ml ampoule contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone.

Chaque 2 ml ampoule contient 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient 0,121 mmol de sodium (2,78 mg de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable / solution à diluer injectable ou perfusion (injection/concentré stérile)

OxyNorm est une solution limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OxyNorm 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

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.

Les patients qui prenaient déjà des opioïdes auparavant peuvent débiter avec une dose plus élevée d'OxyNorm, en fonction de leur expérience antérieure avec les opioïdes.

En cas de douleur aiguë suite à des interventions chirurgicales, il convient d'opter pour une dose suffisamment élevée, en fonction des expériences antérieures, de sorte que l'effet analgésique ne se fasse pas attendre de manière inutilement prolongée pour le patient.

Une augmentation ponctuelle et progressive de la dose peut s'avérer nécessaire en cas d'analgésie insuffisante ou en cas d'accentuation de l'intensité de la douleur.

Si des symptômes de surdosage apparaissent, ex : sédation, il convient de diminuer la dose (voir rubrique 4.9).

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.

Les posologies générales suivantes sont recommandées :

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

Administration intraveineuse

La posologie dépend du mode d'administration :

Bolus intraveineux

L'administration lente sur 1-2 minutes d'une dose en bolus de 1-10 mg de chlorhydrate d'oxycodone est recommandée.

En cas de douleur aiguë, la dose doit être lentement titrée jusqu'à obtenir un effet analgésique optimal. Les administrations en bolus peuvent être répétées, le plus souvent toutes les 4 heures, si l'analgésie diminue.

Chez les adolescents, une dose en bolus maximale de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone est recommandée.

Perfusion intraveineuse

Une dose initiale de 2 mg de chlorhydrate d'oxycodone est recommandée.

Analgésie contrôlée par le patient

L'administration d'une dose en bolus de 0,03 mg de chlorhydrate d'oxycodone par kg de poids corporel est recommandée avec une période réfractaire minimale de 5 minutes.

Administration sous-cutanée

La posologie dépend du type d'administration :

Bolus sous-cutané

Utiliser en tant que dosage de 10 mg/ml. Une dose initiale de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone est recommandée.

En cas de douleur aiguë, il convient de titrer lentement la dose jusqu'à obtenir un effet analgésique optimal. Les administrations en bolus peuvent être répétées, le plus souvent toutes les 4 heures, si l'analgésie diminue.

Perfusion sous-cutanée

Une dose journalière initiale de 7,5 mg de chlorhydrate d'oxycodone est recommandée chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïde, titrer progressivement, en fonction du contrôle des symptômes. Les patients cancéreux passant à OxyNorm depuis l'oxycodone orale peuvent nécessiter des doses plus élevées.

Chez les adolescents, une dose initiale de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone par jour est recommandée.

Transition de la morphine parentérale vers l'oxycodone parentérale

Les patients passant du traitement par la morphine parentérale au traitement par l'oxycodone parentérale doivent effectuer cette transition sur la base d'un rapport 1:1. OxyNorm doit ensuite être titré sur base de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle de chaque patient, tout

en tenant compte de la réaction du patient aux traitements antérieurs avec des opioïdes et des non-opioïdes ainsi que de ses besoins analgésiques actuels.

Les circonstances pouvant potentiellement influencer les besoins analgésiques comprennent :

- Modification des stades de la douleur, ex : douleur postopératoire
- Troubles organiques fonctionnels, ex : diminution du métabolisme
- Interactions avec d'autres substances, ex : autres médicaments agissant sur le système nerveux central
- Possibilité de tolérance croisée avec d'autres opioïdes qui ont déjà été administrés à doses élevées par le passé

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.

Patients âgés

Il convient de commencer avec la posologie la plus faible puis de procéder à une prudente titration pour permettre un contrôle adéquat de la douleur. Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés ne présentant pas d'altération cliniquement manifeste de la fonction hépatique ou rénale.

Insuffisance rénale ou hépatique

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 %. Chaque patient doit être titré selon sa situation clinique, jusqu'à ce que l'effet analgésique soit atteint. Par conséquent, la dose minimale recommandée dans le RCP peut ne pas convenir comme dose initiale.

Autres patients à risque

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. Par conséquent, chez ces patients à risque, la dose minimale recommandée dans le RCP ne convient pas comme dose initiale.

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.

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

OxyNorm est destiné à une administration par injection ou perfusion sc ou iv.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'instaurer un traitement par OxyNorm, 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
- Pneumopathie obstructive chronique sévère
- Cœur pulmonaire
- Asthme bronchique sévère
- Dépression respiratoire sévère avec 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 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 signes ou symptômes 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 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 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 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 au médicament peut survenir en cas d'administration chronique de l'OxyNorm. Dans ce cas, les patients doivent absorber une dose plus élevée pour maintenir l'analgésie. L'utilisation prolongée de ce produit peut entraîner une dépendance physique et des symptômes de sevrage peuvent apparaître en cas d'arrêt soudain du traitement. Lorsque le patient ne nécessite plus de traitement par OxyNorm, il est recommandé de réduire la dose progressivement pour éviter tout symptôme de sevrage. Des symptômes de sevrage peuvent survenir, notamment bâillements, mydriase, larmoiments, écoulement nasal, tremblements musculaires, sueurs, angoisse, agitation, convulsions, d'insomnie et de 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 de OxyNorm doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables du OxyNorm.

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'utilisation d'OxyNorm n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été déterminées chez ceux-ci.

L'utilisation d'OxyNorm n'est pas recommandée au cours de la période préopératoire, intra-opératoire ou lors des premières 12-24 heures post-opératoires. Le moment précis de mise en place du traitement post-opératoire avec OxyNorm implique une évaluation minutieuse des risques et bénéfices pour chaque patient individuel, ce moment dépendra de la nature et de la sévérité de l'intervention, de la méthode d'anesthésie choisie, des autres médicaments utilisés simultanément ainsi que de la situation individuelle du patient.

Les opioïdes, tels que le chlorhydrate d'oxycodone, peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophysé-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 quant 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.

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

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, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs (y compris les benzodiazépines), antipsychotiques, antidépresseurs, phénothiazines et alcool.

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques d'OxyNorm, la prise concomitante d'alcool et d'OxyNorm 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 dotés d'effets anticholinergiques (par ex. antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antiémétiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peuvent intensifier les réactions médicamenteuses anticholinergiques indésirables de l'oxycodone telles que la constipation, la sécheresse buccale ou la dysfonction 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.

Des modifications cliniquement significatives du Rapport Normalisé International (RNI) ont été constatées, et ce dans un sens ou dans l'autre, en cas d'utilisation simultanée d'oxycodone et d'anticoagulants coumariniques.

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 ces interactions de manière plus détaillée.

Les inhibiteurs du CYP3A4, comme les macrolides (par ex. clarithromycine, érythromycine, télichromycine), 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 télichromycine, 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 inhibiteurs du 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 ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet de l'oxycodone sur la fertilité n'est disponible. Les études menées chez les rats n'ont pas démontré d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Oxycodon peut diminuer l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Ceci s'observe principalement lors de l'initiation du traitement avec OxyNorm ainsi qu'après une augmentation de la dose ou de rotation des produits ou en cas d'utilisation simultanée d'alcool ou d'autres médicaments présentant un effet inhibiteur sur le système nerveux central.

Les patients stabilisés avec une dose spécifique ne seront pas nécessairement limités. Dès lors, les patients doivent consulter leur médecin pour savoir s'il leur est permis de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Etant donné 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 la toux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées (principalement au début du traitement) et une constipation.

La dépression respiratoire constitue le principal inconvénient d'un surdosage aux opioïdes et survient surtout chez les patients âgés et affaiblis.

Les niveaux de fréquence suivants constituent la base de la classification des effets indésirables :

Très fréquent	(≥1/10)
Fréquent	(≥1/100, <1/10)
Peu fréquent	(≥1/1 000, <1/100)
Rare	(≥1/10 000, <1/1 000)
Très rare	(<1/10 000)
Indéterminé	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Infections et infestations

Rare : herpes simplex

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité
Indéterminé : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution à perte totale de l'appétit
Peu fréquent : déshydratation
Rare : augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent : anxiété, dépression, confusion diminution de l'activité, excitation, hyperactivité psychomotrice, nervosité, insomnies, troubles de la pensée
Peu fréquent : agitation, altérations de l'humeur, humeur euphorique, troubles de la perception (ex : hallucinations, déréalisation), diminution de la libido, dépendance (voir rubrique 4.4)
Indéterminé : agressivité

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence, sédation, vertiges, maux de tête
Fréquent : tremblements, léthargie
Peu fréquent : amnésie, crises d'épilepsie (principalement chez les personnes présentant un terrain épileptique ou une tendance aux convulsions), diminution de la concentration, migraine, hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie, troubles de la coordination, trouble de la parole, syncope, paresthésie, modification du goût
Indéterminé : hyperalgésie

Affections oculaires

Peu fréquent : troubles de la vue, myosis

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : diminution de l'ouïe, 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 respiratoire, changement de voix, toux
Indéterminé : syndrome d'apnée du sommeil centrale

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : constipation, vomissements, nausées
Fréquent : douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, hoquet, dyspepsie
Peu fréquent : ulcération buccale, stomatite, dysphagie, flatulence, éructation, iléus
Rare : méléna, anomalies dentaires, saignements gingivaux
Indéterminé : caries dentaires

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques
Indéterminé : cholestase, coliques biliaires, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : démangeaisons
Fréquent : réactions cutanées/éruptions cutanées, sueurs
Peu fréquent : sécheresse cutanée
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 : troubles de l'érection, hypogonadisme
Indéterminé : aménorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, fatigue
Peu fréquent : tremblements, symptômes de sevrage médicamenteux, douleur (ex : douleur thoracique), malaise, œdème, œdème périphérique, accoutumance, soif
Rare : changement de poids (prise de poids ou perte de poids)
Indéterminé : syndrome de sevrage médicamenteux néonatal

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent : blessure accidentelle

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'OxyNorm 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 de surdosage

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 d'un surdosage

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.

Antagonistes opioïdes : naloxone (ex : 0,4 – 2 mg par voie intraveineuse). L'administration doit être répétée à 2 à 3 minutes d'intervalle si besoin est, ou par une perfusion de 2 mg dans 500 ml solution de chlorure de sodium 0,9% w/v ou de solution de glucose 5% w/v (0,004 mg/ml de naloxone). La perfusion doit s'administrer à une vitesse en rapport avec les doses précédemment administrées en bolus et avec la réponse du patient.

Autres mesures de support : elles comprennent la ventilation artificielle, oxygène, vasopresseurs et perfusions de liquide dans la prise en charge du choc circulatoire qui accompagne un surdosage. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. Il faut maintenir le métabolisme hydrique et électrolytique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : natural opium alkaloids, code ATC : N02AA05

L'oxycodone présente une affinité pour les récepteurs des opioïdes kappa, mu et delta du cerveau, de la moelle épinière et des organes périphériques. L'oxycodone est un agoniste des opioïdes au niveau de ces récepteurs, sans effet antagoniste. Son effet thérapeutique est principalement analgésique et sédatif.

Système endocrinien

Voir rubrique 4.4.

Système gastro-intestinal

Les opioïdes peuvent réduire les spasmes 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

Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains ont montré une biodisponibilité comparable de l'OxyNorm après l'administration sc ou iv d'un bolus individuel et en cas d'une perfusion continue pendant 8 heures.

Distribution

Après son absorption, l'oxycodone est distribuée dans l'ensemble de l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 45%.

Biotransformation

L'oxycodone est métabolisée dans l'intestin et le foie via le CYP3A4 et le CYP2D6 en noroxycodone, oxymorphone, et 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* suggèrent que les doses thérapeutiques de cimétidine ne sont pas susceptibles d'influencer de manière significative la production de noroxycodone.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 4 heures environ. L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés dans l'urine et les fèces. L'oxycodone traverse également le placenta et peut être détectée dans le lait maternel.

En tenant compte du poids corporel, les femmes présentent des concentrations plasmatiques en moyenne 25% supérieures à celles des hommes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie sur la reproduction et le développement

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 clastogénéicité, 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

Acide citrique
Citrates de sodium
Chlorure de sodium
Solution d'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Acide chlorhydrique dilué pour l'ajustement du pH
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une formation de précipités est mise en évidence lors du mélange d'OxyNorm et de cyclizine à des concentrations supérieures à 3 mg/ml ou lorsque la cyclizine est diluée à l'aide de solution de chlorure de sodium 0,9% w/v.

La prochlorpérazine est chimiquement incompatible avec OxyNorm.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Conservation après ouverture : destiné à une utilisation immédiate.

La stabilité physique et chimique à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à 25°C pour les dilutions d'OxyNorm avec les solutions pour injection / perfusion que sont la solution de chlorure de sodium 0,9% w/v, la solution de glucose 5% w/v ou l'eau pour injection.

D'un point de vue microbiologique, il convient d'utiliser la solution immédiatement. À moins que la dilution n'ait eu lieu en conditions d'asepsie validées et contrôlées, cette solution ne peut être conservée plus de 24 heures entre 2 et 8°C. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, il en va de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Formats d'emballage :
5 x 1 ml
5 x 2 ml
10 x 1 ml
10 x 2 ml

Emballages hospitaliers :
(5x10) x 1 ml
(5x10) x 2 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

OxyNorm est destiné à un usage unique.

En cas d'utilisation intraveineuse, OxyNorm solution à diluer pour perfusion doit être diluée jusqu'à obtenir une concentration de 1 mg/ml de chlorhydrate d'oxycodone. Les solutions pour perfusion/injection suivantes peuvent être utilisées pour la dilution : solution saline 0,9%, solution de dextrose 5% ou de l'eau pour injection.

En cas d'utilisation sous-cutanée, OxyNorm peut être dilué avec les solutions pour perfusion/injection suivantes : solution saline 0,9%, solution de dextrose 5% ou de l'eau pour injection.

Une utilisation inappropriée du produit non dilué après ouverture de l'ampoule ou de la solution diluée peut affecter la stérilité du produit.

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant et après la dilution. Seules des solutions limpides et exemptes de particules peuvent être utilisées.

Il n'est pas nécessaire de tenir à l'abri de la lumière OxyNorm non dilué et dilué à la concentration de 1 mg/ml lorsque la dilution a été réalisée à l'aide des différentes solutions de dilution et en cas

d'utilisation de seringues en polypropylène ou polycarbonate de marques représentatives ou de tubulures en PVC ou de poches à perfusion en PVC ou EVA.

La cyclizine n'engendre aucune formation de précipités à des concentrations inférieures ou égales à 3mg/ml lorsqu'elle est mélangée à OxyNorm, dilué ou non dilué avec de l'eau pour injection, pendant 24 heures à température ambiante. Il est recommandé d'utiliser de l'eau pour injection comme solution de dilution lors de l'administration simultanée de cyclizine et de OxyNorm par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée.

Aucune incompatibilité n'a été mise en évidence lors du mélange d'OxyNorm avec les marques représentatives des médicaments suivants, à doses élevées et faibles, en cas de conservation dans des seringues en polypropylène pendant 24 heures à température ambiante :

- Butylbromure d'hyoscine
- Hydrobromure d'hyoscine
- Phosphate sodique de dexaméthasone
- Halopéridol
- Chlorhydrate de midazolam
- Chlorhydrate de métopropramide
- Chlorhydrate de lévomépromazine

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

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem
Belgique

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

Belgique

OxyNorm 10 mg/ml, 1 ml ampoule	BE339814
OxyNorm 10 mg/ml, 2 ml ampoule	BE339823

Luxembourg

OxyNorm 10 mg/ml	2009080027
• 0544579: 1 ampoule de 1 ml	
• 0544582: 1 ampoule de 2 ml	
• 0544596: 5 ampoules de 1 ml	
• 0544601: 5 ampoules de 2 ml	
• 0544615: 10 ampoules de 1 ml	
• 0544629: 10 ampoules de 2 ml	

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

Date de première autorisation : 21/04/2009

Date de dernier renouvellement : 9/01/2012 – 24/04/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2025

Date d'approbation du texte : 04/2025