

MONOGRAPHIE

DENOMINATION DU MEDICAMENT

OXYNORM® 10 mg/ml, 50 mg/ml, solution injectable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'oxycodone.....10 mg
Quantité correspondant à oxycodone base..... 9 mg

Chlorhydrate d'oxycodone.....50 mg
Quantité correspondant à oxycodone base.....45 mg

Pour 1 ml de solution injectable.

10mg/ml :

Une ampoule de 1 ml contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 9 mg d'oxycodone base.

Une ampoule de 2 ml contient 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 18 mg d'oxycodone base.

Une ampoule de 20 ml contient 200 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 180 mg d'oxycodone base.

50mg/ml :

Une ampoule de 1 ml contient 50 mg de chlorhydrate d'oxycodone, équivalent à 45 mg d'oxycodone base.

Excipients : sodium : 0,121 mmol/ml pour la solution à 10 mg/ml et 0,043 mmol/ml pour la solution à 50 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

OXYNORM est indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte.

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient (cf. adaptation de posologie). Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets secondaires peuvent être contrôlés.

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie orale	SC	IV
1 mg	0,5 mg	0,5 mg

L'administration simultanée d'oxycodone par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences de cinétiques entre les différentes voies d'administration orale et injectable.

Voies d'administration

Injection intraveineuse ou perfusion intraveineuse.

Injection sous-cutanée ou perfusion sous-cutanée.

Posologie initiale

La posologie dépend de l'intensité de la douleur, de l'état général du patient et des traitements antérieurs ou concomitants.

Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse

Voies IV et Sous-cutanée.

Chez les patients recevant des opioïdes forts pour la première fois

La dose initiale est de 0,125 mg/kg/jour (environ 7,5 mg/jour), de préférence en perfusion continue plutôt qu'en injections itératives toutes les quatre à six heures.

Chez les patients recevant déjà de l'oxycodone par voie orale,

La dose initiale est calculée à partir du ratio suivant : 2 mg d'oxycodone orale est équivalent à 1 mg d'oxycodone injectable. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité inter-patient nécessite de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée

Il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; la perfusion continue à la posologie habituelle sera alors associée à des bolus auto-administrables, dont la dose sera environ équivalente à une heure de perfusion, suivi d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 5 minutes minimum.

A titre indicatif, le rapport d'équianalgésie oxycodone injectable/morphine injectable est en moyenne de 1 : 1. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interindividuelle nécessitant de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Patients âgés, patients amaigris

L'administration d'oxycodone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose la plus faible afin de minimiser l'incidence des effets indésirables. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Patients présentant une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale

L'initiation du traitement doit suivre une approche conservatrice chez ces patients. La posologie initiale recommandée chez l'adulte doit être réduite de 50 %, et chaque patient doit faire l'objet d'une titration permettant un contrôle analgésique adéquat conformément à sa situation clinique.

Adaptation de la posologie

Elle se justifie lorsque les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes.

Arrêt du traitement

Il convient de réduire les doses d'oxycodone progressivement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- enfant de moins de 18 ans,
- hypersensibilité connue à l'oxycodone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients »,
- bronchopneumopathie chronique obstructive sévère,
- asthme bronchique sévère,
- dépression respiratoire sévère avec hypoxie,
- taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang,
- iléus paralytique,

- cœur pulmonaire chronique,
- allaitement,
- association à la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine, la naltrexone, le nalméfène et l'oxybate de sodium (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus de dépendance.

Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.

En cas d'utilisation prolongée et répétée, le patient peut développer une tolérance au médicament et avoir besoin d'augmenter progressivement les doses pour maintenir l'analgésie.

L'oxycodone, comme les autres opioïdes, doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Cependant, ces antécédents ne contre-indiquent pas la prescription d'oxycodone si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur, mais une surveillance particulière du traitement est recommandée.

L'oxycodone est un stupéfiant qui présente un risque d'abus équivalent aux autres opioïdes forts. L'oxycodone peut donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) et à un usage abusif par des personnes présentant un risque latent ou manifeste de troubles addictifs. Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration d'analgésiques opioïdes dont l'oxycodone.

L'utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une dépendance physique et un syndrome de sevrage peut apparaître lors d'un arrêt brutal du traitement. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : bâillements, anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, tremblements, sudation, larmolement, rhinorrhée, agitation, convulsions, insomnie, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées et arthralgies.

L'apparition de ce syndrome de sevrage sera évitée par une diminution progressive des doses.

L'usage détourné peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals.

L'oxycodone n'est pas adapté au traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Ce médicament contient 0,121 mmol/ml pour la solution à 10 mg/ml et 0,043 mmol/ml pour la solution à 50 mg/ml de sodium total. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ pendant la grossesse (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Précautions d'emploi

Le risque principal en cas de surdosage est une dépression respiratoire.

L'oxycodone doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :

Hypovolémie

En cas d'hypovolémie, l'oxycodone peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration d'oxycodone.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale de l'oxycodone, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en initiation de traitement par l'oxycodone, il est recommandé de débiter le traitement par une posologie réduite de 50%.

Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément

Il convient alors d'adapter les doses d'oxycodone aux résultats du traitement appliqué.

Chez l'insuffisant respiratoire

La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.

Il importe de diminuer les doses d'oxycodone lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

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

L'utilisation concomitante d'OXYNORM et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire OXYNORM en même temps que des médicaments sédatifs est prise, 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 surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique

L'administration d'oxycodone doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère en initiation de traitement par l'oxycodone, il est recommandé de débiter le traitement par une posologie réduite de 50%.

Chez les personnes âgées ou fragilisées

Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques des opioïdes forts, mais aussi à leurs effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en instaurant notamment le traitement à la dose la plus faible, et en augmentant très progressivement la posologie.

Les co-prescriptions, lorsqu'elles comportent des antidépresseurs tricycliques notamment, augmentent *a fortiori* la survenue d'effets indésirables comme la confusion ou la constipation.

Une pathologie uréthro-prostatique, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

L'usage de l'oxycodone ne doit pas pour autant être restreint chez la personne âgée dès lors qu'il s'accompagne de ces précautions.

Constipation

Il est impératif de rechercher et de prendre en charge une constipation ou un syndrome occlusif avant et pendant le traitement.

Traumatisme crânien

En raison du risque d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation d'oxycodone au cours des douleurs chroniques devra être prudente.

Troubles mictionnels

Il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale.

Chez les patients présentant une atteinte du tractus biliaire, une pancréatite, des troubles inflammatoires intestinaux, un myxoedème, une hypothyroïdie, une insuffisance adrénocorticale, une maladie d'Addison, une hypotension, une psychose toxique, un delirium tremens, un alcoolisme, une hypertrophie de la prostate

L'administration d'oxycodone doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.

Hyperalgésie

Une hyperalgésie ne répondant pas à une augmentation supplémentaire de la dose d'oxycodone peut exceptionnellement apparaître, en particulier à hautes doses. Il peut être nécessaire de réduire la dose d'oxycodone ou de changer d'opioïde.

Sportifs

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient du chlorhydrate d'oxycodone et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Ce médicament devrait être utilisé avec précaution en situations pré-opératoires, dans les 12-24 heures en post-opératoires et jusqu'à la confirmation médicale de la reprise du transit intestinal.

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

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, des IMAO, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique « Contre-indications »)

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Associations déconseillées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet déprimeur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine), azolés antifongiques (fluconazole, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) et inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ou cobicistat, bocéprévir

Majoration des effets indésirables, notamment respiratoires, de l'oxycodone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ Le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 200 mL trois fois par jour pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était environ 1,7 fois plus élevée (intervalle de 1,1 à 2,1).

+ Crizotinib

Risque de majoration de la toxicité de l'oxycodone par diminution de son métabolisme et/ou augmentation de sa biodisponibilité par le crizotinib.

+Idélalisib

Augmentation des concentrations plasmatiques du substrat par diminution de son métabolisme hépatique par l'idélalisib.

+ Inducteurs enzymatiques (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, enzalutamide, dabrafénib, phénytoïne, primidone, phénobarbital, éfavirenz, eslicarbamazépine, oxcarbazépine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de sa clairance. Une adaptation de la posologie d'oxycodone peut être envisagée.

La rifampicine, un inducteur du CYP3A4, administré à raison de 600 mg une fois par jour pendant sept jours, a réduit l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était réduite d'environ 86%.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de sa clairance. Une adaptation de la posologie d'oxycodone peut être envisagée.

Le millepertuis, un inducteur du CYP3A4, administré à raison de 300 mg trois fois par jour pendant quinze jours, a réduit l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était réduite d'environ 50 % (intervalle de 37 à 57 %).

Associations à prendre en compte

+ Médicaments sérotoninergiques

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.

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphine-like (dextrométorphane, noscapine, pholcodine)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Médicaments atropiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du chlorhydrate d'oxycodone lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de chlorhydrate d'oxycodone par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né avec irritabilité, vomissements, convulsions et létalité accrue.

En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate d'oxycodone est déconseillée au cours de la grossesse.

En fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles élevées, de traitement chronique, voire de toxicomanie, une surveillance néo-natale doit être envisagée, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez l'enfant.

Allaitement

L'oxycodone peut être excrété dans le lait maternel et engendrer une dépression respiratoire du nouveau-né. En conséquence, l'oxycodone est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

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

En raison de la baisse possible de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont la constipation, la somnolence, des sensations vertigineuses, des maux de tête, un prurit, des nausées et vomissements.

En cas d'administration chronique, la constipation ne régresse pas spontanément et doit donc être prise en charge. En revanche, somnolence, nausées et vomissement sont en règle générale transitoires et leur persistance doit faire rechercher une cause associée.

Tous ces effets, et notamment la constipation, sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement. Ils peuvent nécessiter une thérapeutique correctrice.

L'incidence des effets indésirables classés par classe de systèmes organes est présentée ci-dessous. La définition des catégories de fréquences de survenue est la suivante :

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 pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Hypersensibilité,
Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Diminution de l'appétit,
Peu fréquent : Déshydratation.

Affections psychiatriques

Fréquent : Anxiété, état confusionnel, dépression, insomnie, nervosité, troubles de la pensée, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations,
Peu fréquent : Agitation, labilité émotionnelle, troubles de l'humeur, hallucinations, diminution de la libido, pharmacodépendance (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »),
Fréquence indéterminée : Agressivité.

Affections du système nerveux

Très fréquent :	Somnolence, sensations vertigineuses, céphalées,
Fréquent :	Tremblements, augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps,
Peu fréquent :	Amnésie, convulsions, hypertonie, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, troubles du langage, syncope, paresthésies, dysgueusie,
Fréquence indéterminée :	Hyperalgésie, léthargie.

Affections oculaires

Peu fréquent :	Troubles de la vision, myosis.
----------------	--------------------------------

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent :	Vertiges.
----------------	-----------

Affections cardiaques

Peu fréquent :	Palpitations (dans un contexte de syndrome de sevrage),
Rare :	Bradycardie.

Affections vasculaires

Peu fréquent :	Vasodilatation,
Rare :	Hypotension, hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent :	Dyspnée,
Peu fréquent :	Dépression respiratoire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :	Constipation, nausées, vomissements,
Fréquent :	Douleur abdominale, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie,
Peu fréquent :	Dysphagie, flatulences, éructations, iléus,
Fréquence indéterminée :	Caries dentaires.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques,
Fréquence indéterminée :	Cholestase, colique biliaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :	Prurit,
Fréquent :	Eruption cutanée, hyperhidrose,
Peu fréquent :	Sécheresse de la peau,
Rare :	Urticaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Rétention urinaire.
----------------	---------------------

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent :	Troubles de l'érection,
Fréquence indéterminée :	Aménorrhée.

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée :	Hypogonadisme.
--------------------------	----------------

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Fréquent :	Asthénie,
Peu fréquent :	Frissons, syndrome de sevrage, malaise, œdème, œdème périphérique, tolérance au médicament, soif,
Fréquence indéterminée :	Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né, fatigue.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage

Symptômes

Les signes d'un surdosage en oxycodone sont : une dépression respiratoire, un myosis, une hypotonie musculaire, une hypotension, un œdème pulmonaire, une bradycardie, une somnolence pouvant évoluer vers un état de stupeur ou de coma, pouvant être fatal dans les cas les plus graves.

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de la décompensation respiratoire.

Conduite d'urgence

Ventilation assistée, avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé. L'évacuation du contenu gastrique peut être utile pour éliminer le produit non absorbé.

En cas de surdosage massif, traitement par la naloxone par voie intraveineuse.

Chez les sujets physiquement dépendants à l'oxycodone, la naloxone doit être administrée avec précaution, car elle peut provoquer une réversion brutale ou totale des effets opioïdes, et provoquer des douleurs ou un syndrome de sevrage aigu.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique opioïde, code ATC : N02AA05.

(N : système nerveux central)

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur.

Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la morphine.

L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif.

Système endocrinien :

Les opioïdes ont une action pharmacologique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou gonadique. Certaines modifications ont été observées telles qu'une augmentation de la prolactinémie et une diminution du cortisol plasmatique et de la testostérone. Ces modifications hormonales peuvent se manifester par des symptômes cliniques.

Autres effets pharmacologiques :

Les études animales et *in vitro* indiquent différents effets des opioïdes naturels, tels que la morphine, sur les composantes du système immunitaire. La conséquence clinique de ces observations n'est pas connue.

Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité absolue de l'oxycodone varie jusqu'à 87%.

L'effet de premier passage hépatique est faible. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 4,5 heures, et l'état d'équilibre est atteint en environ 24 heures.

L'oxycodone est métabolisé en noroxycodone et en oxymorphone ; l'oxymorphone possède une activité antalgique, mais les faibles concentrations plasmatiques retrouvées ne sont pas considérées comme contribuant à l'activité pharmacologique de l'oxycodone.

Le chlorhydrate d'oxycodone et son principal métabolite, la noroxycodone, sont éliminés par voie urinaire.

Les concentrations plasmatiques de l'oxycodone ne sont en principe pas affectées par l'âge, étant supérieures de 15 % chez le sujet âgé en comparaison au sujet jeune. Chez la femme, en moyenne,

les concentrations plasmatiques de l'oxycodone sont supérieures de 25 % par rapport à un homme en données ajustées au poids corporel.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'oxycodone n'a pas montré d'effet sur la fertilité, la reproduction et sur le développement embryonnaire du rat. Dans des études péri- et post-natales conduites chez le rat, il n'a pas été observé d'effet toxique de l'oxycodone sur la gestation, la parturition et la lactation ou sur le développement de la descendance et leur survie à l'exception d'une diminution de poids à fortes doses. De même, les études de tératogénicité chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet foetotoxique de l'oxycodone.

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été effectuée.

Les résultats négatifs des études de mutagénèse *in vitro* et *in vivo* à des doses très élevées comparativement aux doses thérapeutiques indiquent que le risque mutagène de l'oxycodone est très peu probable dans les conditions d'utilisations thérapeutiques. L'oxycodone s'est avéré mutagène lors d'un test *in vitro* (test du lymphome de souris avec activation métabolique à des doses supérieures à 50 µg/ml).

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Acide citrique monohydraté, citrate de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Durée de conservation

5 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution injectable non diluée ou diluée à 1 mg/ml dans du chlorure de sodium à 0,9%, du glucose à 5% ou de l'eau pour préparations injectables a été démontrée pendant une période de 7 jours à 25 °C et à 37 °C avec des dispositifs nécessaires à l'injection tels que seringues en polypropylène ou polycarbonate, poches PVC ou EVA, tubulure PVC.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre + 2°C et + 8°C sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament non dilué ou dilué, voir rubrique « Durée de conservation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour la solution à 10mg/ml :

1 ml ou 2 ml en ampoule en verre incolore de type I. Boîte de 5 ampoules.

20 ml en ampoule en verre incolore de type I. Boîte de 4 ampoules.

Pour la solution à 50mg/ml :

1 ml en ampoule en verre incolore de type I. Boîte de 5 ampoules.

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ne pas utiliser le contenu d'une ampoule déjà entamée.

Ce médicament peut être dilué à la concentration de 1 mg/ml dans du chlorure de sodium 0,9%, du glucose 5% ou de l'eau pour préparations injectables.

La solution injectable d'OxyNorm non diluée ou diluée à 1 mg/ml dans du chlorure de sodium à 0,9%, du glucose à 5% ou de l'eau pour préparations injectables est compatible avec des dispositifs nécessaires à l'injection tels que seringues en polypropylène ou polycarbonate, poches PVC ou EVA et tubulure PVC.

Prélever le contenu de l'ampoule dans des conditions d'asepsie rigoureuse avec du matériel à usage unique.

Comme tous les produits à usage parentéral, contrôler visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MUNDIPHARMA

7-11 QUAI ANDRE CITROEN

75015 PARIS

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

10 mg/ml :

1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 5 ampoules : 366 914-6 ou 34009 366 914 6 9

2 ml en ampoule (verre) ; boîte de 5 ampoules : 366 915-2 ou 34009 366 915 2 0

20 ml en ampoule (verre) ; boîte de 4 ampoules : 392 317-1 ou 34009 392 317 1 6

50 mg/ml :

1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 5 ampoules : 387 625-3 ou 34009 387 625 3 2

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23 Avril 2019

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.

Agréé Coll. dans les indications suivantes :

Le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse.

Le traitement des douleurs aiguës sévères et les douleurs chroniques sévères neuropathiques.

Le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place des médicaments à base d'oxycodone doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.

Exploitant : Mundipharma SAS, 7-11 Quai André Citroën, 75015 Paris

Information médicale : 01 40 65 29 29

® : **OXYNORM** est une marque enregistrée.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Mundipharma France ayant pour finalité la gestion des relations entre Mundipharma et vous, la gestion et le suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la remontée de remarques ou
--

observations relatives à la qualité de la visite médicale, la communication médicale et scientifique, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché.

Le traitement est fondé sur les intérêts légitimes (économiques, en termes d'organisation et de développement de l'activité) poursuivis par Mundipharma et/ou est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis (article L. 162-17-4 du Code de la sécurité sociale).

Vos données (identité, code d'identification OneKey, n° RPPS, parcours et environnement professionnels, coordonnées professionnelles, centres d'intérêt) peuvent être collectées directement auprès de vous (lorsque nous sommes en contact direct avec vous), auprès d'IQVIA (prestataire spécialisé à cet effet nous fournissant la base « OneKey ») ou à partir de sources accessibles au public telles que le répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), l'annuaire santé et les sites internet publics des établissements de santé.

Vos données sont conservées pendant la période pendant laquelle vous exercez votre activité professionnelle. Les données relatives à la planification et l'historique des interactions entre Mundipharma et vous sont conservées pendant une durée de 2 ans suivant le dernier contact avec notre laboratoire.

Vos données sont accessibles aux collaborateurs de Mundipharma concernés, aux prestataires agissant pour le compte de Mundipharma, à IQVIA et à l'établissement de santé au sein duquel vous exercez votre activité, si ce dernier en fait la demande ou si cette disposition est prévue dans les règles de visite imposées par la Direction de votre établissement.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation et d'un droit d'opposition au traitement (sauf pour les traitements relevant d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis), ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez librement accepter ou refuser les interactions avec Mundipharma dans le cadre de la prospection et du démarchage (par ex. vous pouvez refuser les visites médicales des délégués de Mundipharma). En particulier, vous pouvez demander à être retiré de notre base « prospects » et/ou de la base « OneKey » gérée par IQVIA, sans avoir à vous justifier. Toutefois, lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part de Mundipharma, les traitements qui relèvent d'une obligation légale de Mundipharma conformément à la Charte et au Référentiel de certification promotionnelle (par ex. la planification et la traçabilité des interactions entre Mundipharma et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Ces droits peuvent être exercés auprès du Délégué à la protection des données (DPO) de Mundipharma aux coordonnées suivantes : CNIL@mundipharma.fr ou Mundipharma – Direction Juridique, Tour Cristal, 7-11 quai André Citroën, 75015 – Paris. Vous pouvez à tout moment introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle telle que la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Dans l'éventualité où la visite serait suivie d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Mundipharma.

Pour obtenir plus d'informations sur la façon dont Mundipharma traite vos données, rendez-vous sur le site www.mundipharma.fr dans la rubrique « Protection des données ».