

## MONOGRAPHIE

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

**OXYNIA 2,5 mg/1,25 mg, comprimé à libération prolongée**

**OXYNIA 5 mg/2,5 mg comprimé à libération prolongée**

**OXYNIA 10 mg/5 mg comprimé à libération prolongée**

**OXYNIA 15 mg/7,5 mg, comprimé à libération prolongée**

**OXYNIA 20 mg/10 mg comprimé à libération prolongée**

**OXYNIA 30 mg/15 mg, comprimé à libération prolongée**

**OXYNIA 40 mg/20 mg comprimé à libération prolongée**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'oxycodone .....	2,50 mg
Equivalent à oxycodone .....	2,25 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	1,37 mg
Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	1,25 mg
Equivalent à naloxone .....	1,13 mg

Chlorhydrate d'oxycodone .....	5 mg
Equivalent à oxycodone .....	4,5 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	2,73 mg
Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	2,5 mg
Equivalent à naloxone .....	2,25 mg

Chlorhydrate d'oxycodone .....	10 mg
Equivalent à oxycodone .....	9,0 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	5,45 mg
Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	5,0 mg
Equivalent à naloxone .....	4,5 mg

Chlorhydrate d'oxycodone .....	15,00 mg
Equivalent à oxycodone .....	13,50 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	8,24 mg
Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	7,50 mg
Equivalent à naloxone .....	6,75 mg

Chlorhydrate d'oxycodone .....	20 mg
Equivalent à oxycodone .....	18,0 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	10,9 mg

Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	10,0 mg
Equivalent à naloxone .....	9,0 mg
Chlorhydrate d'oxycodone .....	30,00 mg
Equivalent à oxycodone .....	27,00 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	16,48 mg
Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	15,00 mg
Equivalent à naloxone .....	13,50 mg
Chlorhydrate d'oxycodone .....	40 mg
Equivalent à oxycodone .....	36,0 mg
Chlorhydrate de naloxone dihydraté .....	21,8 mg
Equivalent à chlorhydrate de naloxone .....	20,0 mg
Equivalent à naloxone .....	18,0 mg

#### Pour un comprimé à libération prolongée

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Les comprimés à libération prolongée contiennent 35,9 mg (2,5 mg/1,25 mg), 71,8 mg (5 mg/2,5 mg), 64,30 mg (10 mg/5 mg), 55,8 mg (15 mg/7,5 mg), 54,5 mg (20 mg/10 mg), 38,40 mg (30 mg/15 mg) ou 109,0 mg (40 mg/20 mg) de lactose monohydraté.

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

## FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé rond, jaune clair de 5 mm de diamètre. (2,5 mg/1,25 mg)

Comprimé pelliculé en forme de gélule avec une longueur nominale de 9,5 mm, bleu, gravé «OXN» sur une face et «5» sur l'autre face. (5 mg/2,5 mg)

Comprimé pelliculé en forme de gélule avec une longueur nominale de 9,5 mm, blanc, gravé «OXN» sur une face et «10» sur l'autre face. (10 mg/5 mg)

Comprimé pelliculé en forme de gélule, gris de taille nominale de 9,5 mm, gravé « OXN » sur une face et « 15 » sur l'autre face. (15 mg/7,5 mg)

Comprimé pelliculé en forme de gélule avec une longueur nominale de 9,5 mm, rose, gravé «OXN» sur une face et «20» sur l'autre face. (20 mg/10 mg)

Comprimé pelliculé en forme de gélule, marron de taille nominale de 9,5 mm, gravé « OXN » sur une face et « 30 » sur l'autre face. (30 mg/15 mg)

Comprimé pelliculé en forme de gélule avec une longueur nominale de 9,5 mm, jaune, gravé «OXN» sur une face et «40» sur l'autre face. (40 mg/20 mg)

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

**Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes.**

**Traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique. (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg)**

La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux.

OXSYNIA est indiqué chez les adultes.

## Posologie et mode d'administration

### Posologie

L'efficacité antalgique de OXSYNIA est équivalente à celle des formes d'oxycodone à libération prolongée.

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

Sauf mention contraire du médecin, ce médicament doit être administré selon les recommandations suivantes :

#### Adultes

La dose initiale habituelle chez un patient naïf d'opioïdes est de 10 mg/5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone, toutes les 12 heures.

Des dosages plus faibles sont disponibles, pour faciliter la titration lors de l'initiation d'un traitement par opioïde et de l'ajustement individuel des doses (sauf dosage 2,5 mg/1,25 mg).

Les patients recevant déjà un traitement par opioïdes peuvent débuter le traitement par une dose plus élevée, en fonction de leurs réactions aux traitements opioïdes précédents.

La dose journalière maximale de ce médicament est de 160 mg de chlorhydrate d'oxycodone et de 80 mg de chlorhydrate de naloxone. La dose journalière maximale est réservée aux patients qui ont été précédemment équilibrés avec une dose journalière et pour qui il est devenu nécessaire d'augmenter la dose. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant une fonction rénale altérée et chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère lorsqu'une augmentation de dose est envisagée.

Pour les patients nécessitant de plus fortes doses, il convient d'administrer un traitement complémentaire par oxycodone à libération prolongée à la même fréquence d'administration, en ne dépassant pas une dose journalière maximale d'oxycodone à libération prolongée de 400 mg. En cas de traitement complémentaire par oxycodone, l'effet bénéfique de la naloxone sur la fonction intestinale peut être diminué.

Lors de l'arrêt complet du traitement par ce médicament et en cas de changement par un autre opioïde, une altération de la fonction digestive peut être attendue.

Certains patients prenant OXSYNIA à intervalles réguliers doivent recourir à un antalgique à libération immédiate (médicament de secours) pour le traitement des accès douloureux transitoires. OXSYNIA est une forme à libération prolongée et n'est donc pas indiqué pour le traitement de ces accès douloureux transitoires. Pour le traitement d'un accès douloureux transitoire, une dose unique du médicament de secours, correspondant approximativement au 1/6ème de la dose journalière de chlorhydrate d'oxycodone, doit être administrée. La nécessité d'administrer plus de deux doses par jour d'un médicament de secours indique généralement que le dosage doit être augmenté. Cette adaptation de posologie doit être effectuée toutes les 24-48 heures, par paliers de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone 5 mg/2,5 mg deux fois par jour ou si cela est nécessaire 2,5 mg/1,25 mg ou 10 mg/5 mg, jusqu'à atteindre une dose stable. L'objectif est de déterminer une dose spécifique au patient en 2 prises par jour qui permettra de maintenir un niveau d'analgésie adéquat et d'utiliser le moins possible le médicament de secours aussi longtemps que le traitement antalgique est nécessaire. Il faut prendre en compte que la concentration plasmatique maximale (dose corrigée) peut légèrement augmenter lorsqu'un comprimé de 2,5 mg/1,25 mg est utilisé (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

OXSYNIA doit être administré à la dose déterminée, deux fois par jour, à heures régulières. Bien qu'une administration symétrique (même dose administrée le matin et le soir) à heures régulières (toutes les 12 heures) soit appropriée chez la majorité des patients, certains patients du fait de leur état douloureux, peuvent tirer un meilleur bénéfice thérapeutique d'une administration asymétrique adaptée au profil de leur douleur. En général, la plus faible dose antalgique efficace doit être choisie.

Pour le traitement de douleurs non cancéreuses, des doses journalières maximales de 40 mg/20 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone sont habituellement suffisantes, mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Pour les doses non réalisables/praticables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles.

**Syndrome des jambes sans repos (SJSR)** (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg) :

OXYNIA est indiqué chez les patients atteints de SJSR depuis au moins 6 mois. Les symptômes du SJSR doivent être présents quotidiennement et pendant la journée ( $\geq 4$  jours/semaine). OXYNIA doit être utilisé après échec d'un précédent traitement dopaminergique. L'échec du traitement dopaminergique est défini par une réponse initiale insuffisante, une réponse devenue insuffisante avec le temps, l'apparition d'un phénomène d'augmentation ou d'un profil de tolérance inacceptable malgré des doses appropriées. Le traitement précédent comprenant au moins un médicament dopaminergique doit avoir duré en général 4 semaines. Une période plus courte peut être envisagée en cas de tolérance inacceptable avec le traitement dopaminergique.

La posologie doit être ajustée individuellement selon la sensibilité du patient.

Le traitement par OXYNIA des patients atteints du syndrome des jambes sans repos doit être surveillé par un médecin ayant une expérience dans la prise en charge de cette pathologie.

Sauf mention contraire du médecin, OXYNIA doit être administré de la façon suivante :

#### Adultes

La dose initiale habituelle est de 5 mg/2,5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone toutes les 12 heures.

Un ajustement hebdomadaire de la dose est recommandé lorsque des doses supérieures sont nécessaires. La dose quotidienne moyenne de l'étude pivot était de 20 mg/10 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone. Certains patients peuvent bénéficier de doses quotidiennes supérieures pouvant atteindre un maximum de 60 mg/30 mg de chlorhydrate d'oxycodone/ chlorhydrate de naloxone.

OXYNIA doit être administré à la dose déterminée, deux fois par jour, à heures régulières. Bien qu'une administration symétrique (même dose administrée le matin et le soir) à heures régulières (toutes les 12 heures) soit appropriée chez la majorité des patients, certains patients, en fonction de leur situation, peuvent tirer un meilleur bénéfice thérapeutique d'une administration asymétrique individualisée. De manière générale, la plus faible dose efficace doit être choisie.

D'autres dosages de ce médicament sont disponibles pour ajuster la posologie.

### **Analésie/Syndrome des jambes sans repos**

#### Personnes âgées

Comme chez les plus jeunes adultes, la posologie doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.

#### Patients insuffisants hépatiques

Une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cette élévation de concentration est plus marquée avec la naloxone (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Chez le patient insuffisant hépatique, l'incidence clinique d'une exposition à une dose relativement élevée de naloxone n'est pas encore connue. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, OXYNIA est contre-indiqué (voir rubrique « Contre-indications »).

#### Patients insuffisants rénaux

Une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont plus élevées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cette élévation de concentration est plus marquée avec la naloxone qu'avec l'oxycodone (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Chez le patient insuffisant rénal, l'incidence clinique d'une exposition à une dose relativement élevée

de naloxone n'est pas encore connue. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de OXSYNIA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

OXSYNIA doit être administré à la dose déterminée, deux fois par jour, à intervalles réguliers.

Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec un volume suffisant de liquide. Ces comprimés doivent être avalés entiers, sans être cassés, croqués ou écrasés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **Durée de traitement**

Ce médicament ne doit pas être administré plus longtemps que nécessaire. Si un traitement prolongé de la douleur est nécessaire, en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être mise en place pour déterminer si le traitement doit être poursuivi et selon quelles modalités.

### **Analgésie**

Quand le recours aux opioïdes n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement les doses journalières (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

### **Syndrome des jambes sans repos (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg)**

Au cours du traitement par OXSYNIA, une évaluation clinique du patient doit être effectuée au moins tous les 3 mois. Le traitement doit être poursuivi si OXSYNIA est considéré efficace et que le bénéfice contrebalance les effets indésirables et les inconvénients possibles selon les patients individuels. Avant toute poursuite du traitement du SJSR au-delà de 1 an, un schéma thérapeutique intégrant une diminution progressive des doses de OXSYNIA sur une période d'environ une semaine doit être considéré pour établir si la poursuite du traitement par OXSYNIA est indiquée.

Quand le recours aux opioïdes n'est plus nécessaire, il est recommandé d'arrêter le traitement en diminuant les doses sur une période d'environ une semaine afin de réduire le risque de syndrome de sevrage (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **Contre-indications**

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

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients »,
- Dépression respiratoire sévère avec hypoxie et/ou hypercapnie,
- Bronchopneumopathie obstructive chronique sévère,
- Cœur pulmonaire,
- Asthme bronchique aigu sévère,
- Iléus paralytique non induit par les opioïdes,
- Insuffisance hépatique modérée à sévère.

En plus, pour le syndrome des jambes sans repos (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg) :

- Antécédents d'abus aux opiacés.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le principal risque encouru lors d'une prise excessive d'opioïdes est la dépression respiratoire.

Ce médicament doit être administré avec précaution chez les personnes âgées ou affaiblies, chez les patients présentant un iléus paralytique induit par les opioïdes, une insuffisance respiratoire sévère, un myxœdème, une hypothyroïdie, une maladie d'Addison (insuffisance corticosurrénalienne), une psychose toxique, une lithiase biliaire, une hypertrophie de la prostate, en cas d'alcoolisme, de delirium tremens, de pancréatite, d'hypotension, d'hypertension, de maladies cardiovasculaires préexistantes, de traumatisme crânien (en raison du risque d'augmentation de la pression intracrânienne) et d'épilepsie, ainsi que chez les patients prédisposés aux convulsions ou traités par des IMAO.

Il est recommandé d'utiliser ce médicament avec prudence lors du traitement du syndrome des jambes sans repos chez les patients présentant une apnée du sommeil en raison du risque de dépression respiratoire additionnel. Les patients présentant le syndrome de l'apnée du sommeil ayant été exclus des essais cliniques, il n'existe aucune donnée sur ce risque. (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

Ce médicament doit également être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale légère.

Une surveillance médicale est particulièrement nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La diarrhée doit être considérée comme un effet possible de la naloxone.

Chez les patients recevant un traitement prolongé, le changement par OXSYNIA peut entraîner un syndrome de sevrage en début de traitement. Une surveillance particulière doit être mise en place chez ces patients.

OXSYNIA n'est pas adapté au traitement du syndrome de sevrage.

Lors d'une administration prolongée, le patient peut développer une accoutumance au médicament se manifestant par la nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet souhaité. L'administration chronique de ce médicament peut conduire à une dépendance physique. Un syndrome de sevrage peut apparaître en cas d'arrêt brutal du traitement.

Lorsque le traitement n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement les doses journalières afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Il n'existe aucune donnée clinique sur le traitement au long cours du SJSR par OXSYNIA au-delà de 1 an (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

Il est possible qu'une dépendance psychique (addiction) puisse apparaître après l'administration d'analgésiques opioïdes dont OXSYNIA. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. L'oxycodone, seul, présente un risque d'abus équivalent aux autres opioïdes forts.

Afin de ne pas altérer les caractéristiques de la libération prolongée des comprimés à libération prolongée, ils doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, croqués ou écrasés. Casser, croquer ou écraser les comprimés à libération prolongée, pour faciliter leur administration, conduit à la libération plus rapide des substances actives et à l'absorption d'une dose potentiellement fatale d'oxycodone (voir rubrique « Surdosage »).

La prise concomitante d'alcool et de OXSYNIA doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables de OXSYNIA.

Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un épisode d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. De plus, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement peuvent être envisagés. En raison des effets additifs potentiels, la prudence est donc conseillée chez les patients prenant d'autres médicaments sédatifs en association avec OXSYNIA (voir rubriques « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »). (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité et la tolérance de OXSYNIA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, son utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients présentant un cancer avec carcinose péritonéale ou un cancer digestif ou pelvien à un stade avancé avec un syndrome sub-occlusif. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

L'administration de ce médicament n'est pas recommandée avant et pendant les 12-24 heures suivant une intervention chirurgicale. La première prise de ce médicament après l'intervention chirurgicale est déterminée à partir d'une évaluation approfondie des bénéfices et des risques pour chaque patient et dépend du type et de l'étendue de l'intervention chirurgicale, des moyens anesthésiques utilisés, des traitements concomitants et de l'état général du patient.

Il faut dissuader les toxicomanes de toute utilisation abusive de ce médicament.

L'utilisation abusive de ce médicament, par voie parentérale, intranasale ou orale, chez les individus dépendants aux agonistes opioïdes tels que l'héroïne, la morphine ou la méthadone peut provoquer un syndrome de sevrage prononcé – en raison de l'effet antagoniste de la naloxone sur les récepteurs aux opioïdes – ou intensifier le syndrome de sevrage déjà présent (voir rubrique « Surdosage »).

Ces comprimés sont constitués d'une matrice comportant deux polymères conçue uniquement pour une administration par voie orale. L'utilisation abusive par voie parentérale des constituants du comprimé à libération prolongée (en particulier du talc) peut entraîner la survenue d'une nécrose tissulaire locale et de granulomes pulmonaires, ou provoquer d'autres effets indésirables graves et potentiellement fatals.

La matrice vide du comprimé peut être retrouvée dans les selles.

L'utilisation de OXSYNIA comme agent dopant peut-être dangereuse pour la santé.

L'utilisation de OXSYNIA peut induire une réaction positive lors de contrôles antidopage.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Les substances ayant un effet dépressur sur le Système Nerveux Central (SNC) (ex : autres opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anti-dépresseurs, somnifères, phénothiazines, neuroleptiques, anti-histaminiques et anti-émétiques) peuvent majorer l'effet dépressur sur le SNC de OXSYNIA (ex : dépression respiratoire).

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques de OXSYNIA, la prise concomitante d'alcool et de OXSYNIA doit être évitée.

Des modifications dans les deux sens de l'INR (Temps de Quick), avec un impact cliniquement significatif, ont été observées chez des patients traités de façon concomitante par de l'oxycodone et par des anticoagulants dérivés de la coumarine.

L'oxycodone est métabolisé principalement par les voies du CYP3A4 et en partie par celle du CYP2D6 (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Les activités de ces voies métaboliques peuvent être inhibées ou induites par la co-administration de divers médicaments et aliments. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses de OXSYNIA en conséquence.

Les inhibiteurs du CYP3A4, comme les antibiotiques macrolides (par exemple la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine), les agents antifongiques azolés (par exemple le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole), les inhibiteurs de protéase (par exemple le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le saquinavir), la cimétidine et le pamplemousse (jus et fruit), peuvent diminuer la clairance de l'oxycodone et conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Il peut être nécessaire de réduire les doses de ce médicament et de procéder à une nouvelle titration.

Les inducteurs du CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et augmenter la clairance du médicament, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. La prudence est conseillée et une titration supplémentaire peut être nécessaire pour atteindre un niveau adéquat de contrôle de la douleur.

Théoriquement, les médicaments qui inhibent l'activité du CYP2D6, comme la paroxétine, la fluoxétine et la quinidine, peuvent diminuer la clairance de l'oxycodone et conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. L'administration concomitante avec des inhibiteurs du

CYP2D6 a eu un effet non significatif sur l'élimination de l'oxycodone et n'a pas d'influence sur ses effets pharmacodynamiques.

Des études *in vitro* sur le métabolisme indiquent qu'il n'est attendu aucune conséquence clinique significative de l'interaction oxycodone/naloxone. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la probabilité d'une interaction cliniquement significative avec le paracétamol, l'acide acétylsalicylique ou la naltrexone et l'association oxycodone-naloxone est minime.

## **Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de OXSYNIA chez la femme enceinte et pendant l'accouchement.

Les données limitées sur l'utilisation de l'oxycodone au cours de la grossesse n'ont pas mis en évidence une augmentation du risque de malformation congénitale. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la naloxone chez la femme enceinte. Cependant, après l'utilisation de ce médicament, les concentrations systémiques de la naloxone chez la femme sont très faibles (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

L'oxycodone et la naloxone traversent la barrière placentaire.

Aucune étude animale n'a été réalisée avec l'association oxycodone/naloxone (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Les études animales réalisées soit avec l'oxycodone, soit avec la naloxone, n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou embryotoxiques.

L'utilisation prolongée de l'oxycodone chez la femme enceinte peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Son administration pendant l'accouchement peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice est supérieur aux risques encourus pour l'enfant à naître ou pour le nouveau-né.

### **Allaitement**

L'oxycodone passe dans le lait maternel. Un rapport de concentration lait/plasma de 3,4:1 a été mesuré et les effets de l'oxycodone chez l'enfant allaité, sont donc prévisibles. Il n'y a pas de données disponibles sur le passage de la naloxone dans le lait maternel.

Cependant, après la prise de ce médicament, les concentrations systémiques de la naloxone sont très faibles (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu, en particulier lors de la prise de plusieurs doses de ce médicament par la mère qui allaite.

Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par OXSYNIA.

### **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant la fertilité.

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

OXSYNIA a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier en début de traitement, lors de l'augmentation des doses ou en cas de changement de traitement et si ce médicament est associé à la prise d'autres substances déprimeurs du SNC.

L'interdiction de conduire et d'utiliser des machines n'est pas systématique chez les patients stabilisés à une dose spécifique. De ce fait, les patients doivent demander l'avis de leur médecin avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Les patients traités par OXSYNIA et présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissements soudains doivent être informés qu'ils devront s'abstenir de conduire ou d'exercer des activités pour lesquelles une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à des risques de blessures graves ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à ce que ces épisodes récurrents d'endormissement et la somnolence soient résolus (voir



rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

## **Effets indésirables**

La fréquence de survenue d'un effet indésirable est évaluée ainsi :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ),

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

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

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

Très rare ( $< 1/10\ 000$ ),

Fréquence indéterminée (ne pouvant pas être évaluée à partir des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de sévérité.

### **Effets indésirables dans le traitement de la douleur**

#### Affections du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité.

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit jusqu'à perte de l'appétit.

#### Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie.

Peu fréquent : pensée anormale, anxiété, état confusionnel, dépression, diminution de la libido, nervosité, agitation.

Fréquence indéterminée : humeur euphorique, hallucinations, cauchemars.

#### Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses, céphalées, somnolence.

Peu fréquent : convulsions (en particulier chez les patients épileptiques ou prédisposés aux convulsions), perturbation de l'attention, dysgueusie, troubles du langage, syncope, tremblement, léthargie.

Fréquence indéterminée : paresthésies, sédation.

#### Affections oculaires

Peu fréquent : défauts visuels.

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertiges.

#### Affections cardiaques

Peu fréquent : angine de poitrine en particulier chez les patients présentant une coronaropathie, palpitations.

Rare : tachycardie.

#### Affections vasculaires

Fréquent : bouffées de chaleur.

Peu fréquent : pression artérielle diminuée, pression artérielle augmentée.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, rhinorrhée, toux.

Rare : bâillements.

Fréquence indéterminée : dépression respiratoire.

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale, constipation, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, vomissements, nausées, flatulences.

Peu fréquent : distension abdominale.

Rare : troubles dentaires.

Fréquence indéterminée : éructations.

#### Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques, colique biliaire.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : prurit, réactions cutanées, hyperhidrose.

#### Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : contractures musculaires, contractions fasciculaires, myalgie.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : impériosité mictionnelle.

Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

#### Troubles des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : dysfonction érectile.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, fatigue.

Peu fréquent : douleurs thoraciques, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, malaise, douleurs, œdème périphérique, soif.

#### Investigations

Peu fréquent : perte de poids.

Rare : prise de poids.

#### Lésions, intoxication et complications liées aux procédures

Peu fréquent : lésions dues à des accidents.

#### **Pour le chlorhydrate d'oxycodone, les effets indésirables additionnels suivants ont été décrits :**

En raison de ses propriétés pharmacologiques, le chlorhydrate d'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire, un myosis, un spasme bronchique ou des spasmes des muscles lisses ainsi qu'une abolition du réflexe de la toux.

#### Infections et infestations

Rare : herpès.

#### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques.

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : déshydratation.

Rare : augmentation de l'appétit.

#### Affections psychiatriques

Fréquent : altération de l'humeur et modification de la personnalité, diminution de l'activité, hyperactivité psychomotrice.

Peu fréquent : agitation, troubles de la perception (par exemple : sensation de déréalisation), pharmacodépendance.

Fréquence indéterminée : agressivité.

#### Affections du système nerveux

Peu fréquent : troubles de la concentration, migraine, hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie, coordination anormale.

Fréquence indéterminée : hyperalgésie.

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : troubles auditifs.

#### Affections vasculaires

Peu fréquent : vasodilatation.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dysphonie.

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : hoquet.

Peu fréquent : dysphagie, iléus, ulcération buccale, stomatite.

Rare : mélaena, saignements gingivaux.

Fréquence indéterminée : caries dentaires.

#### Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : cholestase.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : sécheresse cutanée.

Rare : urticaire.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : dysurie.

#### Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : hypogonadisme.

Fréquence indéterminée : aménorrhée.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : œdème, tolérance au médicament.

Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal.

## **Effets indésirables dans le traitement du syndrome des jambes sans repos (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg)**

La liste ci-dessous reflète les effets indésirables observés avec chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone dans un essai clinique sur 12 semaines randomisé, contrôlé versus placebo, ayant inclus un total de 150 patients sous chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone et de 154 patients sous placebo, pour des doses comprises entre 10 mg/5 mg et 80 mg/40 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone. Les effets indésirables associés à ce médicament dans le traitement de la douleur et non observés dans la population de l'étude du SJSR ont été ajoutés en fréquence indéterminée.

### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit jusqu'à perte de l'appétit.

### Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie, dépression.

Peu fréquent : baisse de la libido, accès de sommeil.

Fréquence indéterminée : pensée anormale, anxiété, état confusionnel, nervosité, agitation, humeur euphorique, hallucinations, cauchemars.

### Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées, somnolence.

Fréquent : sensations vertigineuses, perturbation de l'attention, tremblements, paresthésies.

Peu fréquent : dysgueusie.

Fréquence indéterminée : convulsion (en particulier chez les patients épileptiques ou prédisposés aux convulsions), sédation, troubles du langage, syncope, léthargie.

### Affections oculaires

Fréquent : troubles visuels.

### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertiges.

### Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : angine de poitrine en particulier chez les patients présentant une coronaropathie, palpitations, tachycardies.

### Affections vasculaires

Fréquent : bouffées de chaleur, diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle.

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée.

Fréquence indéterminée : toux, rhinorrhée, dépression respiratoire, bâillements.

### Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Constipation, nausées.

Fréquent : douleurs abdominales, bouche sèche, vomissements.

Peu fréquent : flatulences.

Fréquence indéterminée : distension abdominale, diarrhée, dyspepsie, éructations, troubles dentaires.

### Affections hépatobiliaires

Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase augmentés).

Fréquence indéterminée : colique biliaire.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : hyperhidrose.

Fréquent : prurit, réactions cutanées.

### Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée : contractures musculaires, contractions musculaires, myalgie.

### Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : impériosité mictionnelle, rétention urinaire.

### Troubles des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : dysfonction érectile.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue.

Fréquent : douleur thoracique, frissons, soif, douleurs.

Peu fréquent : syndrome de sevrage médicamenteux, œdème périphérique.

Fréquence indéterminée : malaise, asthénie.

### Investigations

Fréquence indéterminée : perte de poids, prise de poids.

### Lésions, intoxication et complications liées aux procédures

Peu fréquent : lésions dues à des accidents.

### **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.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **Surdosage**

### **Symptômes**

En fonction des antécédents médicaux du patient, un surdosage en OXSYNIA peut se manifester par des symptômes induits par l'oxycodone (agoniste des récepteurs aux opioïdes) ou par la naloxone (antagoniste des récepteurs aux opioïdes).

Les symptômes d'un surdosage en oxycodone incluent : myosis, dépression respiratoire, somnolence pouvant évoluer vers un état de stupeur, hypotonie, bradycardie et hypotension. Un coma, un œdème pulmonaire non-cardiogénique et/ou une insuffisance circulatoire peuvent survenir dans les cas les plus graves et être fatals.

La survenue des symptômes d'un surdosage dû à la naloxone est peu probable.

### **Conduite d'urgence**

Le syndrome de sevrage dû à un surdosage en naloxone nécessite un traitement symptomatique approprié sous surveillance médicale stricte.

Les symptômes suggérant un surdosage en oxycodone peuvent être traités par l'administration d'antagonistes des opioïdes (par exemple : naloxone 0,4-2 mg par voie intraveineuse). L'administration doit être répétée toutes les 2-3 minutes, en fonction de l'état clinique du patient. Il est également

possible d'administrer par perfusion, 2 mg de naloxone dans 500 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) (0,004 mg/mL de naloxone). Le débit de la perfusion doit être réglé en fonction des bolus précédemment administrés et adapté à la réponse du patient.

Un lavage gastrique peut être envisagé.

Un choc vasculaire observé lors d'un surdosage peut nécessiter la mise en œuvre d'un traitement symptomatique (ventilation artificielle, oxygène, vasopresseurs et remplissage vasculaire). Un arrêt cardiaque ou une arythmie peut nécessiter de pratiquer un massage cardiaque ou une défibrillation. En cas de nécessité, le patient devra être placé sous ventilation artificielle. La volémie et l'équilibre électrolytique doivent être contrôlés.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, Opiïdes, Alcaloïdes naturels de l'opium, code ATC : N02AA55**

**(N : système nerveux central)**

#### **Mécanisme d'action**

L'oxycodone et la naloxone se lient aux récepteurs aux opioïdes de types kappa, mu et delta localisés dans le cerveau, la moelle épinière et les organes périphériques (ex : système digestif). L'oxycodone est un agoniste des récepteurs aux opioïdes et soulage la douleur en se liant aux récepteurs endogènes localisés dans le Système Nerveux Central (SNC). A l'inverse, la naloxone est un antagoniste pur qui agit sur tous les types de récepteurs aux opioïdes.

#### **Effets pharmacodynamiques**

En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de la naloxone après administration par voie orale est inférieure à 3 % ; par conséquent, un effet systémique cliniquement significatif est peu probable. Au niveau du tube digestif, la naloxone antagonise de manière compétitive l'effet de l'oxycodone via les récepteurs aux opioïdes, elle réduit ainsi les troubles digestifs caractéristiques du traitement par opioïdes.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

Les opioïdes peuvent avoir une action pharmacologique sur les axes hypothalamo-hypophysaire ou gonadique. Certaines modifications peuvent être 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.

Les études précliniques montrent différents effets des opioïdes naturels sur les composants du système immunitaire. La conséquence clinique de ces observations n'est pas connue. Il n'a pas été déterminé si l'oxycodone, opioïde semi-synthétique, présente des effets similaires aux opioïdes naturels sur le système immunitaire.

#### **Analgesie**

Au cours d'une étude réalisée en double aveugle, pendant 12 semaines, chez 322 patients atteints de constipation induite par les opioïdes, les patients traités par du chlorhydrate d'oxycodone - chlorhydrate de naloxone ont eu en moyenne, pendant la dernière semaine de traitement, une émission spontanée de selles supplémentaire (sans laxatif) par rapport aux patients traités par le chlorhydrate d'oxycodone, comprimé à libération prolongée à des doses similaires ( $p < 0,0001$ ). L'utilisation de laxatifs durant les quatre premières semaines de traitement était significativement plus faible dans le groupe traité par oxycodone-naloxone que dans le groupe traité par oxycodone en monothérapie (31 % versus 55 %  $p < 0,0001$ ).

Des résultats similaires ont été montrés dans une étude portant sur 265 patients non cancéreux, comparant les doses journalières de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone 60 mg/30 mg et jusqu'à 80 mg/40 mg avec les mêmes doses de chlorhydrate d'oxycodone en monothérapie.

#### **Syndrome des jambes sans repos**

Au cours d'une étude d'efficacité randomisée en double aveugle, sur 12 semaines, 150 patients atteints d'un syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère à la randomisation ont été traités par chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone. Un syndrome sévère est défini par un score IRLS compris entre 21 et 30 et un syndrome très sévère par un score compris entre 31 et 40. Les patients ont montré une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du score moyen IRLS comparé au placebo sur l'ensemble de la période de traitement avec une diminution du score moyen IRLS de 5,9 points comparé au placebo à la 12<sup>ème</sup> semaine (on suppose un effet similaire au placebo pour les patients qui n'ont pas terminé l'étude, selon une approche très conservatrice).

Les premiers signes d'efficacité ont été démontrés dès la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement. Des résultats similaires ont été montrés sur l'amélioration de la sévérité des symptômes du SJSR (mesurée par l'échelle SJSR-6), la qualité de vie mesurée par un questionnaire SJSR – qualité de vie, la qualité du sommeil (mesurée par l'échelle MOS sleep), et la proportion de patients en amélioration sur le score IRLS. Aucun patient n'a présenté un phénomène confirmé d'augmentation (des symptômes) au cours de l'étude.

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### **Chlorhydrate d'oxycodone**

#### Absorption

La biodisponibilité absolue de l'oxycodone atteint 87 % après administration par voie orale.

#### Distribution

Après absorption, l'oxycodone est distribué dans l'ensemble de l'organisme. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de l'oxycodone est d'environ 45 %. L'oxycodone traverse la barrière placentaire et peut être retrouvé dans le lait maternel.

#### Biotransformation

L'oxycodone est métabolisé au niveau intestinal et hépatique en noroxycodone, oxymorphone et en dérivés glucuroconjugés. La noroxycodone, l'oxymorphone et la noroxymorphone sont produits via le métabolisme du cytochrome P450. Chez l'homme, la quinidine diminue la production d'oxymorphone sans altérer considérablement les propriétés pharmacodynamiques de l'oxycodone.

Les métabolites ne sont pas considérés comme contribuant à l'activité pharmacologique globale.

#### Élimination

L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés dans les urines et les selles.

### **Chlorhydrate de naloxone**

#### Absorption

Après administration par voie orale, la naloxone a une très faible disponibilité systémique (< 3%).

#### Distribution

La naloxone passe à travers le placenta. Il n'y a pas de données sur le passage de la naloxone dans le lait maternel.

#### Biotransformation et élimination

Après administration parentérale, la demi-vie plasmatique de la naloxone est d'environ une heure. Sa durée d'action dépend de la dose et de la voie d'administration, l'injection intra-musculaire produisant un effet de plus longue durée qu'une administration par voie intraveineuse.

La naloxone est métabolisée dans le foie et excrétée dans les urines. Les métabolites principaux de la naloxone sont la naloxone glucuronide, 6 $\beta$ -naloxol et leurs dérivés glucuroconjugés.

### **Association chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone (OXSYNIA)**

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'oxycodone contenu dans OXSYNIA sont équivalentes à celles du chlorhydrate d'oxycodone, comprimés à libération prolongée administrés de façon concomitante au chlorhydrate de naloxone, comprimés à libération prolongée.

Tous les dosages de OXSYNIA sont interchangeableables. (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

Différents dosages peuvent être combinés pour s'adapter aux besoins et à la tolérance individuelle du patient aux analgésiques. Bien que les dosages soient interchangeableables, il convient de garder à l'esprit que pour le dosage 2,5 mg/1,25 mg, la C<sub>max</sub> de la dose corrigée est légèrement plus élevée (de 27,6 %) que celle associée au dosage de référence, 40 mg/20 mg. (2,5 mg/1,25 mg ; 15 mg/7,5 mg ; 30 mg/15 mg).

Ceci est comparable pour les dosages 15 mg/7,5 mg et 30 mg/15 mg, dont les C<sub>max</sub> sont plus élevées de 18,6 % et de 18,7 % par rapport à la valeur de référence. (2,5 mg/1,25 mg ; 15 mg/7,5 mg ; 30 mg/15 mg).

Après l'administration par voie orale de OXSYNIA à la dose maximale chez le volontaire sain, les concentrations plasmatiques de naloxone sont trop faibles pour permettre une analyse pharmacocinétique. Afin de conduire une analyse pharmacocinétique, la naloxone-3-glucuronide a été utilisée en tant que marqueur de substitution, du fait des concentrations plasmatiques de ce métabolite assez élevées pour être mesurées.

En général, lors de la prise d'un petit-déjeuner riche en graisses, le pic de la concentration plasmatique (C<sub>max</sub>) et la biodisponibilité de l'oxycodone après administration de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone par voie orale sont augmentés en moyenne de 16 % à 30 % en comparaison à une administration à jeun. Cette augmentation n'étant pas considérée comme pouvant avoir un impact clinique, OXSYNIA peut être administré au cours ou en dehors des repas (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Les études sur le métabolisme du médicament réalisées *in vitro* ont montré qu'avec OXSYNIA des interactions cliniquement significatives sont peu probables.

### **Patients âgés**

#### Oxycodone :

Pour l'ASC<sub>t</sub> de l'oxycodone, en moyenne il y a eu une augmentation à 118 % (90 % C.I. : 103, 135) pour les patients âgés comparée aux volontaires plus jeunes. Pour la C<sub>max</sub> de l'oxycodone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 114 % (90 % C.I. : 102, 127). Pour la C<sub>min</sub> de l'oxycodone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 128 % (90 % C.I. : 107, 152).

#### Naloxone :

Pour l'ASC<sub>t</sub> de la naloxone, en moyenne il y a eu une augmentation à 182 % (90 % C.I. : 123, 270) pour les patients âgés comparée aux volontaires plus jeunes. Pour la C<sub>max</sub> de la naloxone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 173 % (90 % C.I. : 107, 280). Pour la C<sub>min</sub> de la naloxone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 317 % (90 % C.I. : 142, 708).

#### Naloxone-3-glucuronide :

Pour l'ASC<sub>t</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne il y a eu une augmentation à 128 % (90 % C.I. : 113, 147) pour les patients âgés comparée aux volontaires plus jeunes. Pour la C<sub>max</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne, il y a eu une augmentation à 127 % (90 % C.I. : 112, 144). Pour la C<sub>min</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne, il y a eu une augmentation à 125 % (90 % C.I. : 105, 148).

### **Patients présentant une insuffisance hépatique**

#### Oxycodone :

Pour l'ASC<sub>∞</sub> de l'oxycodone, en moyenne il y a eu une augmentation à 143 % (90 % C.I. : 111, 184), à 319 % (90 % C.I. : 248, 411) et à 310 % (90 % C.I. : 241, 398) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la C<sub>max</sub> de l'oxycodone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 120 % (90 % C.I. : 99, 144), à 201 % (90 % C.I. : 166, 242) et à 191 % (90 % C.I. : 158, 231) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la t\*<sub>1/2z</sub> de l'oxycodone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 108 % (90 % C.I. : 70, 146), à 176 % (90 % C.I. : 138, 215) et à 183 % (90 %



C.I. : 145, 221) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains.

#### Naloxone :

Pour l'ASC<sub>t</sub> de la naloxone, en moyenne il y a eu une augmentation à 411 % (90 % C.I. : 152, 1112), à 11518 % (90 % C.I. : 4259, 31149) et à 10666 % (90 % C.I. : 3944, 28847) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la C<sub>max</sub> de la naloxone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 193 % (90 % C.I. : 115, 324), à 5292 % (90 % C.I. : 3148, 8896) et à 5252 % (90 % C.I. : 3124, 8830) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. En raison de l'insuffisance de données disponibles, la t<sub>1/2z</sub>, et l'ASC<sub>∞</sub> correspondantes de la naloxone n'ont pas été calculées. Les comparaisons sur la biodisponibilité de la naloxone ont été basées sur les valeurs de l'ASC<sub>t</sub>.

#### Naloxone-3-glucuronide :

Pour l'ASC<sub>∞</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne il y a eu une augmentation à 157 % (90 % C.I. : 89, 279), à 128 % (90 % C.I. : 72, 227) et à 125 % (90 % C.I. : 71, 222) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la C<sub>max</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne, il y a eu une augmentation à 141 % (90 % C.I. : 100, 197), 118 % (90 % C.I. : 84, 166) et il y a eu une diminution à 98 % (90 % C.I. : 70, 137) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la t<sub>1/2z</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne, il y a eu une augmentation à 117 % (90 % C.I. : 72, 161) et il y a eu une diminution à 77 % (90 % C.I. : 32, 121) et à 94 % (90 % C.I. : 49, 139) pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains.

### **Patients présentant une insuffisance rénale**

#### Oxycodone :

Pour l'ASC<sub>∞</sub> de l'oxycodone, en moyenne il y a eu une augmentation à 153 % (90 % C.I. : 130, 182), à 166 % (90 % C.I. : 140, 196) et à 224 % (90 % C.I. : 190, 266) pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la C<sub>max</sub> de l'oxycodone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 110 % (90 % C.I. : 94, 129), à 135 % (90 % C.I. : 115, 159) et à 167 % (90 % C.I. : 142, 196) pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la t<sub>1/2z</sub> de l'oxycodone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 149 %, à 123 % et à 142 % pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains.

#### Naloxone :

Pour l'ASC<sub>t</sub> de la naloxone, en moyenne il y a eu une augmentation à 2850 % (90 % C.I. : 369, 22042), à 3910 % (90 % C.I. : 506, 30243) et à 7612 % (90 % C.I. : 984, 58871) pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la C<sub>max</sub> de la naloxone, en moyenne, il y a eu une augmentation à 1076 % (90 % C.I. : 154, 7502), à 858 % (90 % C.I. : 123, 5981) et à 1675 % (90 % C.I. : 240, 11676) pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. En raison de l'insuffisance de données disponibles, la t<sub>1/2z</sub> et l'ASC<sub>∞</sub> correspondantes n'ont pas été calculées. Les comparaisons sur la biodisponibilité de la naloxone ont été basées sur les valeurs de l'ASC<sub>t</sub>. Les ratios peuvent être influencés par l'incapacité de caractériser entièrement le profil sanguin de la naloxone chez les volontaires sains.

#### Naloxone-3-glucuronide :

Pour l'ASC<sub>∞</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne il y a eu une augmentation à 220 % (90 % C.I. : 148, 327), à 370 % (90 % C.I. : 249, 550) et à 525 % (90 % C.I. : 354, 781) pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la C<sub>max</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne, il y a eu une augmentation à 148 % (90 % C.I. : 110, 197), à 202 % (90 % C.I. : 151, 271) et à 239 % (90 % C.I. : 179, 320) pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains. Pour la t<sub>1/2z</sub> de la naloxone-3-glucuronide, en moyenne, il n'y a pas eu de changement significatif pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée à sévère comparée aux volontaires sains.

### **Abus**

Afin de ne pas altérer les caractéristiques de la libération prolongée des comprimés, OXSYNIA ne doit être ni cassé ni écrasé ni croqué, car cela pourrait conduire à une libération plus rapide des substances actives. De plus, lors de son administration intranasale, la naloxone a une vitesse d'élimination plus lente. Pour ces raisons, l'utilisation abusive de OXSYNIA n'aura pas les effets voulus.

Chez des rats dépendants à l'oxycodone, l'administration intraveineuse du chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone selon le rapport 2:1 a provoqué un syndrome de sevrage.

## Données de sécurité préclinique

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec l'association oxycodone et naloxone.

L'oxycodone seul n'a pas montré d'effet sur la fertilité et sur le développement embryonnaire dans des études conduites chez le rat mâle et femelle à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de poids corporel (pc). Elles n'ont pas entraîné de malformations chez le rat à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg pc, ni chez le lapin à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg de pc.

Cependant, chez le lapin, au cours de l'évaluation statistique, l'analyse individuelle des fœtus a montré une augmentation dose-dépendante de malformations lors du développement fœtal (augmentation de l'incidence de la 27<sup>ème</sup> vertèbre pré-sacrée et des paires de côtes supplémentaires). Lors de l'analyse statistique de ces paramètres sur l'ensemble de la portée, seule l'incidence de la 27<sup>ème</sup> vertèbre pré-sacrée a été augmentée et uniquement dans le groupe traité à 125 mg/kg, dose maternotoxique.

Dans une étude de développement pré et post-natale chez le rat, la génération F1 présentait un poids corporel inférieur à la dose de 6 mg/kg comparativement au poids du groupe contrôle ayant reçu des doses induisant une diminution du poids maternel et la prise de nourriture (NOAEL 2 mg/kg pc). Il n'a été observé aucun effet toxique sur le développement physique, le réflexe, les paramètres de développement sensoriel, les index du comportement et de reproduction.

Les études de toxicité sur la reproduction conventionnelle par voie orale avec la naloxone, montrent qu'à fortes doses, la naloxone n'est pas tératogène ni embryofœtotoxique et n'affecte pas le développement péri- et post-natal.

La naloxone, à très fortes doses (800 mg/kg/jour) a entraîné chez le rat une augmentation du nombre de la mortalité des petits à la naissance et pendant la période post-partum à des doses ayant entraîné une toxicité maternelle significative (par exemple perte de poids, convulsions).

Cependant, chez les petits survivants, aucun effet sur le développement ou le comportement n'a été observé.

Aucune étude de cancérogenèse au long cours n'a été effectuée avec l'association oxycodone/naloxone ou l'oxycodone seul.

Une étude de cancérogenèse chez le rat sur 24 mois a été réalisée avec la naloxone administrée par voie orale à la dose de 100 mg/kg/jour. Dans ces conditions, la naloxone n'a eu aucun effet carcinogène.

L'oxycodone et la naloxone, individuellement, ont montré un potentiel clastogène *in vitro*. Cependant, dans les études de génotoxicité *in vivo* et même à des doses toxiques, aucun effet n'a été observé. Les résultats indiquent qu'à des doses thérapeutiques, le risque mutagène chez l'homme de OXSYNIA peut être exclu avec suffisamment de certitude.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

#### **OXSYNIA 2,5 mg/1,25 mg, comprimé à libération prolongée**

##### Noyau du comprimé :

Hydroxypropylcellulose, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium.

##### Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

#### **OXSYNIA 5 mg/2,5 mg comprimé à libération prolongée**

Noyau du comprimé :

Hydroxypropylcellulose, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, laque aluminique de bleu brillant FCF (E133).

**OXSYNIA 10 mg/5 mg comprimé à libération prolongée**

Noyau du comprimé :

Povidone K30, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc.

**OXSYNIA 15 mg/7,5 mg, comprimé à libération prolongée**

Noyau du comprimé :

Hydroxypropylcellulose, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

**OXSYNIA 20 mg/10 mg comprimé à libération prolongée**

Noyau du comprimé :

Povidone K30, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge (E172).

**OXSYNIA 30 mg/15 mg, comprimé à libération prolongée**

Noyau du comprimé :

Povidone K30, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

**OXSYNIA 40 mg/20 mg comprimé à libération prolongée**

Noyau du comprimé :

Povidone K30, éthylcellulose, alcool stéarylique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune (E172).

**Incompatibilités**

Sans objet.

**Durée de conservation**

Plaquettes : 3 ans

Flacons : 2 ans. (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

Durée de conservation après ouverture : 6 mois.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC / aluminium avec système de sécurité enfant.

Boîtes de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ou 100 comprimés.

Présentation Hôpital : boîte de 100 (10 x 10) comprimés.

Flacon HDPE avec système de sécurité enfant en PP : 100 comprimés. (5 mg/2,5 mg ; 10 mg/5 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **MUNDIPHARMA**

7-11 QUAI ANDRE CITROËN

75015 PARIS

## **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **OXSYNIA 2,5 mg/1,25 mg, comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 324 4 9 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 324 5 6 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 324 6 3 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).
- 34009 301 324 7 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 324 8 7 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 324 9 4 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 325 0 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).
- 34009 301 325 1 7 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 301 325 2 4 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 492 1 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 492 2 7 : boîte(s) de 100 (10x10) comprimé(s).

### **OXSYNIA 5 mg/2,5 mg comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 323 4 0 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 323 5 7 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 323 6 4 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).

- 34009 301 323 7 1 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 323 8 8 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 323 9 5 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 324 0 1 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).
- 34009 301 324 1 8 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 301 324 2 5 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 491 9 7 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 492 0 3 : flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).

#### **OXSYNIA 10 mg/5 mg comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 322 3 4 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 322 4 1 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 322 5 8 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).
- 34009 301 322 6 5 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 322 8 9 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 322 9 6 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 323 0 2 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).
- 34009 301 323 1 9 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 301 323 2 6 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 491 6 6 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 491 8 0 : flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).

#### **OXSYNIA 15 mg/7,5 mg, comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 321 4 2 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 321 5 9 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 321 6 6 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).
- 34009 301 321 7 3 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 321 8 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 321 9 7 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 322 0 3 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).

- 34009 301 322 1 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 301 322 2 7 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 491 4 2 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 491 5 9 : boîte(s) de 100 (10x10) comprimé(s).

#### **OXSYNIA 20 mg/10 mg comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 320 3 6 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 320 5 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 320 6 7 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).
- 34009 301 320 7 4 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 320 8 1 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 320 9 8 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 321 1 1 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).
- 34009 301 321 2 8 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 301 321 3 5 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 491 2 8 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 491 3 5 : flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).

#### **OXSYNIA 30 mg/15 mg, comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 319 3 0 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 319 4 7 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 319 5 4 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).
- 34009 301 319 7 8 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 319 8 5 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 319 9 2 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 320 0 5 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).
- 34009 301 320 1 2 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 301 320 2 9 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 491 0 4 : plaquette(s) PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 491 1 1 : boîte(s) de 100 (10x10) comprimé(s).

#### **OXSYNIA 40 mg/20 mg comprimé à libération prolongée**

- 34009 301 318 6 2 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 10 comprimé(s).
- 34009 301 318 7 9 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 14 comprimé(s).
- 34009 301 318 8 6 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 20 comprimé(s).
- 34009 301 318 9 3 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimé(s).
- 34009 301 319 0 9 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s).
- 34009 301 319 1 6 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 50 comprimé(s).
- 34009 301 319 2 3 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 56 comprimé(s).
- 34009 550 490 6 7 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s).
- 34009 550 490 7 4 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 98 comprimé(s).
- 34009 550 490 8 1 : plaquette(s) PVC-Aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).
- 34009 550 490 9 8 : flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 100 comprimé(s).

#### **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

15/01/2018

#### **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

15/01/2018

#### **DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Stupéfiant

Prescription sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 28 jours.

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

Information médicale : 01 40 65 29 29

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Mundipharma ayant pour finalité l'organisation de la visite médicale et la gestion des relations avec les professionnels de santé. Le traitement est fondé sur les intérêts légitimes (en termes d'organisation) poursuivis par Mundipharma. Vos données sont conservées pendant une durée de cinq ans et sont destinées aux collaborateurs Mundipharma impliqués dans les activités de visite médicale et dans la gestion des relations avec les professionnels de santé. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Ces droits peuvent être exercés auprès du Référent CNIL de Mundipharma aux coordonnées suivantes : [CNIL@mundipharma.fr](mailto:CNIL@mundipharma.fr) ou 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).

