ANSM - Mis à jour le : 27/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OXYCODONE BIOGARAN LP 60 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'oxycodone..... 60 mg
Correspondant à oxycodone..... 53,8 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé à libération prolongée contient 86 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé à libération prolongée rond, biconvexe, rouge rosé, d'un diamètre de 8,6 à 9,0 mm et d'une épaisseur de 4,6 à 5,3 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OXYCODONE BIOGARAN LP est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte et à l'adolescent à partir de 12 ans.

Si une formulation d'opioïde à libération immédiate est utilisée comme médicament de secours en plus de la libération prolongée, la nécessité de plus de deux prises de traitement de secours par jour pourrait indiquer que la posologie de la libération prolongée doit être augmentée.

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse efficacité-tolérance du patient. Les traitements antalgiques antérieurs et concomitants du patient, son poids corporel et son sexe (des concentrations plasmatiques plus élevées sont produites chez les femmes) doivent également être pris en considération lors de la détermination de la posologie.

En règle générale, la dose efficace la plus faible pour l'analgésie doit être choisie pour la durée la plus courte possible.

Posologie initiale

Patients recevant des opioïdes forts pour la première fois

Utiliser le dosage 10 mg toutes les 12 heures.

Patients antérieurement traités par des opioïdes forts

La dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est le suivant : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale. La dose d'oxycodone sera donc environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment.

Cependant, la variabilité inter-patients nécessite que chaque patient soit soigneusement titré à la dose appropriée. Initialement, une dose inférieure à l'équivalence peut être recommandée.

Patients âgés, patients amaigris

L'administration d'oxycodone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose la plus faible, 5 mg toutes les 12 heures 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 % (par exemple une posologie journalière totale de 10 mg par voie orale chez les patients naïfs d'opioïdes), et chaque patient doit faire l'objet d'une titration permettant un contrôle analgésique adéquat conformément à sa situation clinique.

Fréquence de l'évaluation

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée. Dans la pratique, une évaluation quotidienne est recommandée en début de traitement.

Augmentation de la dose

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 %, en conservant un intervalle de 12h entre les prises. Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables sont contrôlés.

Pour les patients recevant des comprimés à libération prolongée, la nécessité de prendre des interdoses plus de deux fois par jour indique que la posologie d'oxycodone doit être augmentée.

Changement de forme pharmaceutique

En cas de passage d'une forme à libération immédiate à une forme à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.

En cas de passage d'une forme orale à une forme parentérale et à titre indicatif, le rapport d'équianalgésie suivant doit être respecté : 2 mg d'oxycodone par voie orale est équivalent à 1 mg d'oxycodone par voie parentérale. Cependant, la variabilité inter-patients nécessite que chaque patient soit soigneusement titré à la dose appropriée.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d’instaurer un traitement par OXYCODONE BIOGARAN LP, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu’un plan d’arrêt du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux directives de prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent s’entretenir régulièrement afin d’évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d’envisager son interruption et d’adapter les doses si nécessaire.

Lorsqu’un patient n’a plus besoin d’un traitement à l’oxycodone, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l’absence d’un contrôle adéquat de la douleur, il convient de réfléchir à la survenue possible d’une hyperalgésie, d’une tolérance et d’une progression de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Posologie initiale :

Si une formulation à libération prolongée est requise en initiation de traitement pour des patients naïf d’opioïdes, la posologie initiale est de 10 mg avec un intervalle de 12 heures entre les prises. Considérant les recommandations pour d’autres populations spéciales la posologie initiale pourra être réduite à 5 mg pour minimiser le risque d’effets indésirables.

Les patients ayant déjà été traité par opioïdes peuvent avoir une dose initiale plus élevée en fonction de leur prise antérieure.

Enfants de moins de 12 ans

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

Mode d’administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers sans être cassés, mâchés ou écrasés.

La posologie quotidienne totale doit être répartie en deux prises, le plus souvent équivalentes, à 12 heures d’intervalle.

Il est recommandé de prendre ce médicament à heure constante par rapport aux repas. (Voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'oxycodone n'est pas indiqué dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Dépression respiratoire

Le principal risque en cas d'abus d'opioïdes est la dépression respiratoire.

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil, pouvant conduire à des éveils nocturnes et une somnolence diurne. L'utilisation d'opioïdes peut augmenter le risque d'ACS d'une manière dose-dépendante chez certains patients. Les opioïdes peuvent également provoquer l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante (voir rubrique 4.8). Chez les patients qui présentent une ACS, une réduction de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Abus et usage détourné

L'oxycodone est un opioïde stupéfiant qui peut donner lieu à un usage abusif et à un usage détourné chez des personnes à risque. L'usage détourné de formes orales par injection parentérale peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals. L'oxycodone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles d'usage de substance, y compris d'alcool.

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

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

L'utilisation répétée de OXYCODONE BIOGARAN LP peut conduire à un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de OXYCODONE BIOGARAN LP peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développement d'un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles d'utilisation d'opioïde (y compris de troubles liés à l'utilisation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

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

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

Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage

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. Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient et le traitement.

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, larmoiement, rhinorrhée, agitation, convulsions, insomnie, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées et arthralgies.

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

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

Ce médicament est GENERALEMENT DECONSEILLE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Précautions d'emploi

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 débuter 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 débuter le traitement par une dose initiale de 5 mg deux fois par jour.

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 et en cas de syndrome d'apnée du sommeil

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 de OXYCODONE BIOGARAN LP 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 de OXYCODONE BIOGARAN LP 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 4.5).

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 débuter le traitement par une dose initiale de 5 mg deux fois par jour.

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 urétro-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 myxœdème, 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.

Affections hépatobiliaires

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

Hyperalgésie

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

Interventions chirurgicales

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée en situations pré-opératoires, dans les 12-24 heures post-opératoires et jusqu'à la confirmation médicale de la reprise du transit intestinal.

Autres informations

Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entiers sans être cassés, mâchés ou écrasés. L'administration de comprimés à libération prolongée d'oxycodone écrasés ou cassés ou mâchés conduit à une libération rapide et une absorption d'une quantité d'oxycodone potentiellement fatale (voir rubrique 4.9).

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

Excipient

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

4.5. 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 dépresseurs 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 4.3)

+ 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 4.4)

+ 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.

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

+ 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 dépresseur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4)

+ 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 sédation et de dépression respiratoire, pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ 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.

4.6. 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.

4.7. 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 dépresseurs du système nerveux central.

4.8. 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 (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 ; 1/10)

Peu fréquent (? 1/1000 ; 1/100)

Rare (? 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 4.4),

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, syndrome d'apnée du sommeil (voir rubrique 4.4).

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,

Fréquence indéterminée : Syndrome d'apnée du sommeil centrale.

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, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi.

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.

Pharmacodépendance

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

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. 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.

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

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.

En raison de la forme à libération prolongée, OXYCODONE BIOGARAN LP continuera à augmenter la charge d'oxycodone pendant 12 heures après son administration ; la naloxone ayant une courte durée d'action, le patient devra être surveillé jusqu'au rétablissement d'une ventilation spontanée.

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésique opioïde - Code ATC : N02AA05.

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.

Population pédiatrique

Dans l'ensemble, les données de sécurité obtenues avec l'oxycodone dans les études cliniques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques montrent que l'oxycodone est généralement bien toléré chez les patients pédiatriques, avec seulement des effets indésirables mineurs affectant principalement le système gastro-intestinal et le système nerveux. Tous les effets indésirables

rapportés étaient conformes au profil de sécurité connu de l'oxycodone ainsi que à celui d'autres opioïdes puissants comparables.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les comprimés d'oxycodone à libération prolongée libèrent l'oxycodone plus lentement que ceux à libération immédiate. La libération *in vitro* est indépendante du pH.

Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes en 3 à 5 heures après administration.

Après un repas riche en graisse, les concentrations plasmatiques maximales peuvent être augmentées, par rapport au dosage à jeun. Il est recommandé au patient de toujours prendre le médicament au même moment par rapport aux repas.

Distribution

Après absorption, l'oxycodone est distribué dans tout le corps. Environ 45% est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

L'oxycodone est métabolisé dans le foie via le CYP3A4 et le CYP2D6 en noroxycodone, oxymorphone et noroxymorphone, qui sont ensuite glucuronidés. La noroxycodone et la noroxymorphone sont les principaux métabolites circulants. La noroxycodone est un agoniste opioïde mu faible. La noroxymorphone est un puissant agoniste opioïde mu ; cependant, il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique d'une façon significative. L'oxymorphone est un puissant agoniste opioïde mu mais est présent à de très faibles concentrations après administration d'oxycodone.

Aucun de ces métabolites ne contribue de manière significative à l'effet analgésique de l'oxycodone.

Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4,5 heures. Le principe actif et ses métabolites sont excrétés dans l'urine et les selles. Les concentrations plasmatiques d'oxycodone ne sont que nominalement affectées par l'âge, étant supérieur de 15% chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes.

Les femmes ont, en moyenne, des concentrations plasmatiques d'oxycodone jusqu'à 25% plus élevées que les hommes sur une base de poids corporel ajusté.

Par rapport aux sujets normaux, les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère peuvent avoir des concentrations plasmatiques plus élevées d'oxycodone et de noroxycodone, et des concentrations plasmatiques plus faibles d'oxymorphone. Il peut y avoir une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'oxycodone, et cela peut s'accompagner d'une augmentation des effets du médicament.

Par rapport aux sujets normaux, les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère peuvent avoir des concentrations plasmatiques plus élevées d'oxycodone et de ses métabolites.

Il peut y avoir une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'oxycodone, et cela peut s'accompagner d'une augmentation des effets du médicament.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicologie de la reproduction et du développement

Chez le rat, l'oxycodone n'a eu aucun effet sur la fertilité mâle, la fertilité femelle, ou le développement embryonnaire précoce à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg/jour (équivalant à une dose de 1,3 mg/kg/jour chez l'Homme).

Aucune malformation n'était rapportée chez le rat et le lapin traités au cours de l'organogénèse jusqu'aux doses respectives de 8 et 125 mg/kg/jour (équivalant à des doses de 1,3 et 40,3 mg/kg chez l'Homme.

Dans une étude de développement pré et postnatal chez le rat, une diminution du poids corporel des petits de la génération F1 était observée à la dose de 6 mg/kg/jour (équivalent à 1,0 mg/kg chez l'Homme) provoquant une diminution du poids et de la prise alimentaire des génitrices.

Génotoxicité

Les résultats des études in vitro et in vivo indiquent que le risque génotoxique de l'oxycodone pour l'homme est minime ou absent aux concentrations systémiques d'oxycodone obtenues thérapeutiquement. L'oxycodone n'était pas génotoxique dans un essai de mutagénicité bactérienne ou dans un test de micronoyau in vivo chez la souris. L'oxycodone a produit une réponse positive dans le test in vitro du lymphome de souris en présence d'une activation métabolique S9 du foie de rat à des doses supérieures à 25 µg / mL. Deux essais d'aberration chromosomique in vitro avec des lymphocytes humains ont donné des résultats de clastogénicité équivoques.

Carcinogénicité

La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de gavage oral de 2 ans menée sur des rats Sprague-Dawley.

L'oxycodone n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 6 mg / kg / jour, ce qui équivaut à une dose de 1,0 mg / kg chez l'homme. Les doses étaient limitées par les effets pharmacologiques de l'oxycodone liés aux opioïdes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, dispersion à 30 % de copolymère d'ammonio méthacrylate (type B), povidone (K29/32), talc, triacétine, alcool stéarylique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, talc, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), érythrosine (E127).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10*1, 14*1, 20*1, 25*1, 28*1, 30*1, 40*1, 50*1, 56*1, 60*1, 98*1 et 100*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium) avec sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 277 912 8 4 : 10*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 913 4 5 : 14*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 914 0 6 : 20*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 915 7 4 : 25*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 916 3 5 : 28*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 918 6 4 : 30*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 919 2 5 : 40*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 920 0 7 : 50*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 921 7 5 : 56*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 922 3 6 : 60*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 924 6 5 : 98*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 925 2 6 : 100*1 comprimé(s) pelliculé(s) à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant

Prescription sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 28 jours.