

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'oxycodone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

À la suite d'une analyse des tendances réalisée par le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence dans l'EEE (+Royaume-Uni) entre 2011 et 2020, montrant un doublement du nombre de cas impliquant l'oxycodone liés à la SMQ de MedDRA « Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage » signalés au cours des cinq dernières années (2016-2020) comparativement aux cinq années précédentes (2011-2015), compte tenu de l'exposition, le PRAC est d'avis que l'ajout d'un libellé renforcé concernant le risque de troubles d'utilisation d'opioïde dans les informations sur le produit de tous les produits contenant du chlorhydrate d'oxycodone est justifié.

Compte tenu des données disponibles sur le risque d'apnée du sommeil centrale (ASC) provenant de la littérature et de signalements spontanés, notamment au moins trois cas possibles spécifiques à l'oxycodone rapportant une apnée du sommeil centrale, diagnostiquée par polysomnographie, montrant une relation temporelle étroite, dont deux ont montré un défi positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre l'oxycodone et l'apnée du sommeil centrale. En outre, une méta-analyse de Correa et al. (2015) a montré une prévalence globalement élevée de l'ASC (24 %) chez les patients prenant des opioïdes chroniques, ainsi qu'une relation dose-réponse avec la sévérité de l'ASC en fonction de la dose quotidienne équivalente de morphine. Une méta-analyse de Filiatrault et al. (2016) a confirmé que l'utilisation d'opioïdes était associée de manière significative à une augmentation moyenne des indices d'apnée centrale. En outre, certains éléments probants portent à croire que les opioïdes peuvent potentiellement contribuer à l'hypoxémie liée au sommeil, mais ce lien est considéré comme moins évident par rapport à l'apnée du sommeil centrale en raison de l'absence de cas spécifiques à l'oxycodone.

Étant donné que dans l'EEE, les formulations orales et parentérales (i.v./s.c.) de l'oxycodone sont toutes deux indiquées dans le traitement des douleurs sévères, rendant possible une utilisation autre que de courte durée, les mises à jour des informations sur le produit ci-dessus sont recommandées pour toutes les formulations des produits contenant de l'oxycodone telles qu'elles sont incluses dans les versions actuelles des PSUSA (rapport périodique actualisé de sécurité - évaluation unique).

Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'oxycodone (toutes les formulations) devraient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'oxycodone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'oxycodone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'oxycodone sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Un avertissement renforcé devrait être ajouté comme suit :

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. Une addiction iatrogène dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes peut survenir.

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut conduire à un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] 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).

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.

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) : « ~~Cependant, lorsqu'il est utilisé conformément à son utilisation prévue chez les patients souffrant de douleurs chroniques, le risque de développer une dépendance physique ou psychologique est nettement réduit.~~ »

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) : « ~~Il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence réelle de la dépendance psychologique chez les patients souffrant de douleurs chroniques.~~ »

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) : « ~~Le profil de dépendance de l'oxycodone est similaire à celui d'autres puissants agonistes des opioïdes. L'oxycodone peut être recherchée et consommée abusivement par les personnes présentant des troubles d'addiction latents ou manifestes. Il est possible de développer une dépendance psychologique (addiction) aux analgésiques opioïdes, notamment l'oxycodone. [Nom du produit] doit par conséquent être utilisé avec une prudence particulière chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogue.~~ »

- Rubrique 4.4

Une mise en garde devrait être ajoutée comme suit :

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.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de système d'organe Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales avec une fréquence indéterminée :

Syndrome d'apnée du sommeil centrale

Notez que le terme « syndrome d'apnée du sommeil centrale » (terme de plus bas niveau de MedDRA) pour l'effet indésirable à ajouter est préféré à « syndrome d'apnée du sommeil » (TP), dans la mesure où « syndrome d'apnée du sommeil centrale » reflète plus précisément la description des cas identifiés dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM de la spécialité de référence, Mundipharma, et doit être répertorié sous la classe de système d'organe Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales puisqu'il s'agit de la classe de système d'organe primaire. La catégorie de fréquence proposée pour le syndrome d'apnée du sommeil centrale (indéterminée) est basée sur la fréquence attribuée à cet effet indésirable dans la version actuelle de la fiche de données principale (Company Core Data Sheet, CCDS) du titulaire de l'AMM de la spécialité de référence.

Notice

Remarque : selon la formulation (par exemple, gélules ou injection), il faut utiliser « *pris* » (gélules) ou « *utilisé* » (injections).

-Concernant le trouble d'utilisation d'opioïde :

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre/utiliser [nom du produit].

Avertissements et précautions

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) :

~~« Si ce médicament est utilisé conformément à son utilisation prévue chez les patients souffrant d'états douloureux chroniques, le risque de dépendance physique et psychologique est faible. »~~

Les modifications suivantes sont recommandées :

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre/utiliser [nom du produit] si :

[...]

~~- vous êtes ou avez déjà été dépendant(e) à l'alcool ou aux drogues, ou avez une dépendance connue aux opioïdes ;~~

~~- **vous ou une personne de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction ») ;**~~

~~- **vous fumez ;**~~

~~- **vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou si vous avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres troubles de la santé mentale.**~~

[...]

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner une dépendance et un abus, ce qui peut conduire à un surdosage potentiellement mortel. Si vous avez l'impression de devenir dépendant(e) à [nom du produit], il est important que vous consultiez votre médecin.

-Concernant l'apnée du sommeil :

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [produit contenant de l'oxycodone]

Avertissements et précautions

Troubles respiratoires liés au sommeil

[Nom du produit] peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et l'hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes associés peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à rester endormi(e) ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une personne de votre entourage remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée :

Apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de décembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	30 janvier 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	31 mars 2022