

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:

Le taux de signalement des cas d'abus au sein de l'EEE reste relativement élevé. Des mesures d'atténuation des risques supplémentaires sont jugées nécessaires pour améliorer la sensibilisation au risque de trouble d'utilisation d'opioïde (TUO) et sa reconnaissance son identification.

En ce qui concerne les recommandations aux prescripteurs (rubriques 4.2 et 4.4 du RCP), la pratique médicale s'accorde sur la nécessité d'établir des objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt, ainsi que d'éduquer le patient sur le risque et les signes du TUO avant et pendant le traitement (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016). Une réévaluation régulière pendant le traitement aux opioïdes est nécessaire compte tenu des changements potentiels du rapport bénéfice/risque au fil du temps pour un patient donné. Afin de sensibiliser d'avantage les patients et les soignants, la notice du patient a été mise à jour en vue d'ajouter les signes de TUO selon les critères DSM-5 pour les troubles liés à l'utilisation de substance illicite.

En outre, deux grandes études observationnelles menées aux États-Unis (Edlund et al. 2014) et au Royaume-Uni (Bedson et al. 2019) ont montré qu'une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement opioïde étaient associées à un risque accru de développer un TUO. Les résultats des études sont considérés comme fiables ; après ajustement, les rapports des côtes (*odds ratios*, OR) et les rapports des risques (*hazard ratios*, HR) rapportés concernant le risque incident de développer un TUO sont suffisamment élevés, avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % bien au-delà de 1.

En ce qui concerne le signal de leucoencéphalopathie toxique, au vu des données disponibles dans la littérature, dont 7 cas de la littérature chez des adultes montrant une relation temporelle étroite après un surdosage d'oxycodone et/ou un déchallenge positif (Jones et al. 2020 ; Middelbrooks et al. 2016 ; Holyoak 2014 ; Koya et al. 2014 ; Morales et al 2010 ; Ung et al. 2021), le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre l'oxycodone et la leucoencéphalopathie toxique comme symptôme de surdosage aigu. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'oxycodone devaient 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 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 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 4.2

~~La nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée régulièrement.~~

Mode d'administration

...

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'instaurer un traitement par {nom du produit}, 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).

Durée du traitement :

~~L'oxycodone ne doit pas être utilisée plus longtemps que nécessaire. Si un traitement à long terme est nécessaire en raison du type et de la gravité de la maladie, une surveillance attentive et régulière est nécessaire pour déterminer si et dans quelle mesure le traitement doit être poursuivi.~~

Arrêt du traitement :

~~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.~~

...

- Rubrique 4.4

~~Le médecin et le patient doivent s'entretenir régulièrement afin de pouvoir effectuer les adaptations posologiques nécessaires. Il est fortement recommandé que le médecin définisse les objectifs du traitement conformément aux directives de prise en charge de la douleur. Si ces objectifs ne sont pas atteints, le médecin et le patient peuvent alors convenir d'arrêter le traitement.~~

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). **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 [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Les risques 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 {nom du produit} 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.

- Rubrique 4.8

Les informations suivantes doivent être ajoutées dans la sous-rubrique c. Description d’effets indésirables sélectionnés.

Pharmacodépendance

L’utilisation répétée de {nom du produit} 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).

- Rubrique 4.9

Les signes et symptômes d’un surdosage doivent être ajoutés comme suit :

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

Notice

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

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient de l’oxycodone qui est un médicament opioïde. L’utilisation répétée d’analgésiques opioïdes peut entraîner une diminution de l’efficacité du médicament (vous vous y habituez, ce que l’on appelle la tolérance). L’utilisation répétée de [nom du produit] peut également entraîner une dépendance, un abus et une **addiction**, ce qui peut conduire à un surdosage potentiellement mortel. **Le risque que ces effets secondaires surviennent peut augmenter avec une dose plus élevée et une durée d’utilisation plus longue.** Si vous avez l’impression de devenir dépendant(e) de [nom du produit], il est important que vous consultiez votre médecin.

La dépendance ou l’addiction peut vous donner l’impression que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez le prendre. Vous pouvez ressentir le besoin de continuer à prendre votre médicament, même s’il ne vous aide pas à soulager votre douleur.

Le risque de devenir dépendant(e) ou addict(e) varie d’une personne à l’autre. Vous risquez davantage de devenir dépendant(e) ou addict(e) à {nom du produit} si :

- 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.

Si vous remarquez l'un des signes suivants pendant que vous prenez {nom du produit}, cela peut être le signe que vous êtes devenu(e) dépendant(e) ou addict(e).

– Vous avez besoin de prendre le médicament pendant une durée plus longue que celle indiquée par votre médecin.

– Vous avez besoin de prendre plus que la dose recommandée.

– Vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles prescrites, par exemple pour rester calme ou pour vous aider à dormir.

– Vous avez tenté à plusieurs reprises, sans succès, d'arrêter d'utiliser le médicament ou d'en contrôler son utilisation.

– Lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal, et vous vous sentez mieux lorsque vous reprenez le médicament (« effets de sevrage »).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour discuter de la meilleure approche de traitement pour vous, y compris le moment approprié pour arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité (voir rubrique 3, Si vous arrêtez de prendre {nom du produit}).

- Rubrique 3. Comment prendre [nom du produit]
<Veillez toujours à <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin <ou pharmacien>. Vérifiez auprès de votre <médecin> <ou> <pharmacien> en cas de doute.>

Avant le début du traitement et régulièrement au cours du traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de {nom du produit}, quand et pendant combien de temps vous devez le prendre, quand contacter votre médecin et quand vous devez l'arrêter (voir également Si vous arrêtez de prendre {nom du produit}).

- Rubrique 3. Comment prendre [nom du produit]

...

Si vous avez pris plus de [nom du produit] que vous n'auriez dû ou si quelqu'un avale accidentellement vos gélules

...

Un surdosage peut entraîner :

...

– une maladie du cerveau (appelée leucoencéphalopathie toxique)

...

- Rubrique 5 de la notice. Comment conserver [nom du produit]

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver ce médicament dans un lieu de conservation fermé à clé, sûr et sécurisé, où d'autres personnes ne peuvent pas y accéder. Il peut nuire gravement, voire être fatal aux personnes auxquelles il n'a pas été prescrit.

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 novembre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	4 janvier 2023
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):	23 février 2023