

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 :

Compte tenu des 8 cas spécifiques à l'oxycodone rapportant un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi (DSO) (4 cas probables et 4 cas possibles) et 1 cas spécifique à l'oxycodone-naloxone rapportant un DSO (1 cas possible), le mécanisme d'action plausible rapporté dans la littérature décrivant des spasmes du sphincter induits par les opioïdes (p. ex. Voorthuizen et al. 2000 et Thompson et al. 2001) le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre l'oxycodone et le DSO.

Plusieurs cas solides post-autorisation ont été identifiés. Parmi les 8 cas de DSO spécifiques à l'oxycodone, il y a eu 4 cas probables ; 2 cas ont présenté un délai d'apparition de 1 jour, 1 cas un délai d'apparition de 18 jours, et 1 cas de surdosage provenant de la littérature concernant un nourrisson avec un délai d'apparition < 1 jour (González et al. 2020). Concernant ce dernier cas de surdosage chez un nourrisson, un trouble pancréatique, une lipase et une amylase augmentées, qui sont évocateurs d'une pancréatite (aiguë), ont également été rapportés, alors qu'aucune pancréatite (aiguë) n'a été signalée pour les 3 autres cas probables de DSO. Les 4 cas probables ont présenté un défi positif et pour 3 d'entre eux les rapporteurs ont explicitement conclu qu'il existait un lien probable ou raisonnable, ou ont souligné l'absence d'autres facteurs de causalité. Les 4 cas restants de DSO ont été considérés comme des cas possibles avec un délai d'apparition de la réponse de 1 jour, 1 jour, 11 à 16 jours (Yamada et al. 2009) respectivement, et d'environ 1 an (Kumakura et al. 2020), dont 2 cas de pancréatite (aiguë) également rapportés. Parmi les 8 cas de DSO mentionnés ci-dessus, 4 cas de DSO ont explicitement mentionné une douleur (aiguë/ biliaire/ crise) dans la région abdominale ou hypochondriale. Le dernier cas était un utilisateur du produit contenant l'association oxycodone et naloxone, avec un délai d'apparition < 1 jour, et un défi positif, mais un narratif succinct, et a donc été considéré comme un cas possible.

Concernant la pancréatite aiguë (PA), outre les 3 cas de DSO ci-dessus, rapportant également des événements évocateurs de PA (1 cas probable de surdosage chez un nourrisson et 2 cas possibles), il y a eu 2 cas possibles supplémentaires rapportant une pancréatite (aiguë), mais sans signalement de DSO. Les deux cas présentaient un délai d'apparition d'environ 1 jour et un défi positif, mais un cas présentait un facteur confondant, le sepsis (une lésion du pancréas est fréquente dans le choc septique (Chaari et al. 2016)), et l'autre cas correspondait à un cas de surdosage chez l'adulte sans informations spécifiques sur une éventuelle utilisation abusive simultanée ou antérieure d'autres médicaments, et présentait un facteur confondant, la maladie cœliaque (qui est liée au développement de la pancréatite (Sadr-Azodi et al. 2012)). Considérant le total de 3 *cas possibles* sans surdosage rapportant une PA, mais l'absence de cas *probables* sans surdosage, le PRAC considère que les données sont insuffisantes pour conclure définitivement qu'il existe un lien de causalité entre l'utilisation de l'oxycodone (dans le cadre de l'AMM) et la PA, mais que l'ajout d'une mise en garde est considéré comme justifié. Cette conclusion est également corroborée par un mécanisme d'action sous-jacent plausible (possibilité d'une pancréatite secondaire au DSO).

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'oxycodone devraient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales et les motifs de la recommandation du 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 recommande de modifier les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché.

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

L'oxycodone doit être administrée avec précaution chez les patients présentant :

...Pancréatite...Maladies des voies biliaires...

[...]

Affections hépatobiliaires

L'oxycodone peut provoquer un dysfonctionnement et des spasmes du sphincter d'Oddi, ce qui augmente la pression intrabiliaire et 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.

[...]

• Rubrique 4.8

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la classe de système d'organe Affections hépatobiliaires avec une fréquence *indéterminée* :

Dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Notice

• Rubrique 2

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre le <produit> si vous :

- avez une inflammation du pancréas (qui peut provoquer une douleur sévère dans l'abdomen et le dos), des problèmes avec votre vésicule biliaire ou canal biliaire ;
- avez une douleur ou une gêne abdominale de type colique ;

[...]

Contactez votre médecin si vous ressentez de fortes douleurs abdominales supérieures pouvant irradier vers le dos, des nausées, des vomissements ou de la fièvre, car il pourrait s'agir de symptômes liés à l'inflammation du pancréas (pancréatite) et des voies biliaires.

[...]

• Rubrique 4

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) avec une fréquence indéterminée :

Un problème affectant une valve des intestins qui peut provoquer une douleur abdominale haute sévère (dysfonctionnement du sphincter d'Oddi)

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 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	24 décembre 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) :	22 février 2024