

## **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 le chlorhydrate d'oxycodone/paracétamol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des informations disponibles sur les médicaments de la même classe thérapeutique, y compris l'oxycodone, et sur la base d'une forte plausibilité mécaniste conduisant globalement à des mises à jour des informations produit (IP) pour d'autres opioïdes, le PRAC considère que les conclusions tirées pour l'oxycodone s'appliquent également à l'association à dose fixe de chlorhydrate d'oxycodone/paracétamol ; les IP doivent être modifiées pour inclure une mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP afin d'ajouter une mise en garde concernant les affections hépatobiliaires, y compris le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi, et une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP afin d'ajouter l'effet indésirable « dysfonctionnement du sphincter d'Oddi » avec une fréquence indéterminée. La notice est mise à jour en conséquence.

Compte tenu du consensus scientifique dans la pratique médicale sur la nécessité d'établir des objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt, ainsi que d'éduquer le patient aux risques et aux signes du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO) avant et pendant le traitement (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016), une réévaluation régulière pendant le traitement opioïde est nécessaire étant donné les changements potentiels du rapport bénéfice/risque au fil du temps au niveau du patient. Afin de sensibiliser davantage les patients et les soignants, la notice du patient a été mise à jour afin d'inclure les signes de TUO basés sur les critères du DSM-5 pour les troubles liés à l'utilisation de substances.

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 de traitement par opioïdes étaient associées à un risque accru de développer un TUO. Le PRAC considère que ces preuves concernant les opioïdes en général sont également pertinentes pour l'association chlorhydrate d'oxycodone/paracétamol à dose fixe.

En ce qui concerne la leucoencéphalopathie toxique, compte tenu des données disponibles dans la littérature, y compris 7 cas d'adultes présentant une relation chronologique étroite après un surdosage avec l'oxycodone et/ou une amélioration à l'arrêt du traitement (dechallenge 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 que la conclusion d'un lien de causalité entre l'oxycodone et la leucoencéphalopathie toxique en tant que symptôme de surdosage aigu est également pertinente pour l'association chlorhydrate d'oxycodone/paracétamol à dose fixe.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

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

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

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

## **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

### Mode d'administration

...

### **Objectifs et arrêt du traitement**

**Avant l'instauration du traitement par {nom du produit}, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour la fin du traitement doivent être convenus avec le patient, conformément aux directives relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement à l'oxycodone, il peut être conseillé de réduire la dose progressivement pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).**

~~Si un traitement prolongé ou répété est nécessaire, il est conseillé de l'entrecouper de pauses thérapeutiques, en effectuant une surveillance attentive et régulière des patients. Dans tous les cas, un arrêt brutal du traitement doit être évité ; il peut être conseillé de réduire la dose progressivement (voir rubrique 4.4).~~

...

- Rubrique 4.4

### Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)

~~Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes tels que l'oxycodone. Une addiction iatrogène dans le cadre de l'utilisation thérapeutique d'opioïdes peut survenir.~~

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (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. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à l'utilisation d'alcool), chez les consommateurs de tabac ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (p. ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

**Avant l'instauration du traitement par {nom du produit} et pendant le traitement, les objectifs thérapeutiques 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 convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin.**

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes de consommation excessive de médicaments (p. ex. une demande de renouvellements prématurée). Cela comprend notamment l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les

benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

.....

- Rubrique 4.4

[...]

### **Affections hépatobiliaires**

**L'oxycodone peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui augmente la pression intrabiliaire et le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, l'oxycodone doit être administré avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.**

[...]

- Rubrique 4.8

Les informations suivantes doivent être ajoutées à la sous-rubrique c Description de certains effets indésirables.

### **Dépendance aux médicaments**

**L'utilisation répétée de {nom du produit} peut entraîner une dépendance aux médicaments (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 par opioïdes (voir rubrique 4.4).**

- Rubrique 4.8

Le ou les effets indésirables suivants doivent être ajoutés à **la CSO Affections hépatobiliaires** avec une **fréquence indéterminée** :

### **Dysfonctionnement du sphincter d'Oddi**

- Rubrique 4.9

Les signes et symptômes de 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, des abus et une **addiction**, qui peuvent aboutir 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 craignez de devenir dépendant(e) à [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 traité(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 conseillée 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, consultez 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 2

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

**• avez une inflammation du pancréas (qui peut provoquer des douleurs intenses dans l'abdomen et le dos), des problèmes de vésicule biliaire ou de conduit biliaire**

**• avez des douleurs ou une gêne abdominale de type colique ;**

[...]

**Contactez votre médecin si vous ressentez de fortes douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen pouvant irradier dans le dos, des nausées, des vomissements ou de la fièvre, car il pourrait s'agir de symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et du système biliaire.**

[...]

- Rubrique 3. Comment prendre [nom du produit]

<Veillez à toujours <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 de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de {nom du produit}, quand vous devrez l'utiliser et pendant combien de temps, quand vous devez contacter votre médecin et quand vous devez l'arrêter (voir également la sous-rubrique « 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 a avalé accidentellement vos gélules

...

Un surdosage peut entraîner :

...

**- Une affection du cerveau (connue sous le nom de leucoencéphalopathie toxique)**

- Rubrique 4

Le ou les effets indésirables suivants doivent être ajoutés à la CSO avec une **fréquence indéterminée** :

**Un problème affectant une valve dans les intestins qui peut provoquer de fortes douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen (dysfonctionnement du sphincter d'Oddi)**

- Rubrique 5. 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, auquel d'autres personnes ne peuvent pas accéder. Il peut nuire gravement et 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 février
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	7 avril 2024
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) :	6 juin 2024