

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:

Le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi peut affecter le sphincter biliaire et/ou le sphincter pancréatique, ce qui peut entraîner, respectivement, une dilatation du canal cholédoque et/ou du canal pancréatique (McLoughlin *et al.* 2007, Afghani *et al.* 2017). Par conséquent, la mise en garde actuelle concernant les affections hépatobiliaires dans le RCP de l'oxycodone/paracétamol doit être modifiée de sorte à supprimer la mention de « l'augmentation de la pression intrabiliaire ». Il n'est pas nécessaire de modifier la notice, car celle-ci ne fait pas référence à une augmentation de la pression intrabiliaire.

Une hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO), réponse paradoxale caractérisée par une augmentation de la sensibilité à la douleur induite par l'administration de l'opioïde au lieu de l'effet analgésique attendu, a été décrite. Bien que les mécanismes exacts à l'origine de l'HIO n'aient pas encore été clairement établis, divers éléments de preuve plaident fortement pour l'implication de l'activation de récepteurs d'acides aminés tels que le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans ce phénomène. De récentes observations non cliniques (Han *et al.*, 2024) montrent que l'HIO pourrait être impulsée par les canaux ioniques contrôlés par les nucléotides cycliques et activés par hyperpolarisation (HCN2) dans les nocicepteurs périphériques. Le lien de causalité entre l'oxycodone et l'hyperalgésie a déjà été établi. Ce problème est également jugé pertinent dans le cas de l'association à dose fixe d'oxycodone/paracétamol.

La dépendance et l'addiction sont des risques importants associés à l'oxycodone et demeurent préoccupants dans l'UE/EEE. Plusieurs études publiées confirment une augmentation de l'utilisation de médicaments contenant des opioïdes dans l'UE/EEE, bien que les tendances puissent varier selon les États membres (Kalkman *et al.* 2019, Häuser *et al.* 2020, Pierce *et al.* 2021). Des signalements font état d'une utilisation problématique d'opioïdes en traitement chronique et/ou à forte dose dans l'UE (Ellerbroek *et al.* 2024, Schrader *et al.* 2024, Vincent *et al.* 2024). Dans une enquête transversale récente réalisée aux Pays-Bas (Jansen-Groot Koerkamp *et al.* 2024), la majorité des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine interrogés ont estimé que trop d'opioïdes sont utilisés dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse et que leur potentiel addictif suscite des inquiétudes. Il existe également des preuves d'une augmentation des effets nocifs liés aux opioïdes dans certains pays de l'UE/EEE (di Gaudio *et al.* 2021, Häuser *et al.* 2020, Pierce *et al.* 2021). Ces préoccupations concernant l'oxycodone, qui ont conduit à la mise à jour de la notice dans le cadre de la procédure PSUSA récemment finalisée pour l'oxycodone seule (PSUSA-00002254-202404), sont également pertinentes concernant l'association à dose fixe de chlorhydrate d'oxycodone/paracétamol.

Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'oxycodone/paracétamol devaient être modifiées en conséquence.

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 4.4

La mise en garde doit être modifiée comme suit:

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

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de système d'organes « Affections du système nerveux » avec une fréquence indéterminée :

Hyperalgésie

Notice

- Rubrique 2

Une mise en garde encadrée doit être ajoutée directement sous le titre « Tolérance, dépendance et addiction », comme suit:

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient de l'oxycodone qui est un médicament opioïde. Il peut entraîner une dépendance et/ou une addiction.

Ce médicament contient de l'oxycodone qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée, etc.

- Rubrique 4

L'effet indésirable suivant doit être ajouté avec une fréquence indéterminée :

augmentation anormale de la sensibilité à la douleur

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 janvier 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	16 mars 2025
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):	15 mai 2025