



SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du
produit et Notice

[Consulter](#)



AVIS DE LA COMMISSION

26 novembre 2003

OXYNORM 5 mg, gélule
OXYNORM 10 mg, gélule
OXYNORM 20 mg, gélule
B/14 B/28

Laboratoires MUNDIPHARMA

chlorhydrate d'oxycodone

Stupéfiant – Durée de prescription limitée à 28 jours.

Date de l'AMM : 11 juin 2003

Motif de la demande :
inscription Sécurité Sociale (B/14) et Collectivités (B/28)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate d'oxycodone

1.2. Originalité

L'oxycodone à libération immédiate, agoniste opioïde, est un antalgique de palier III.

1.3. Indication

Douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte à partir de 18 ans.

1.4. Posologie

Voie orale.

Réservé à l'adulte à partir de 18 ans.

Avec les formes à libération immédiate, la dose journalière totale est généralement répartie en plusieurs doses équivalentes, administrées toutes les 4 à 6 heures.

On peut également utiliser cette forme comme dose supplémentaire en cas d'accès douloureux non contrôlé par un traitement de fond (en particulier oxycodone à libération prolongée).

Posologie initiale

- Patients recevant des morphiniques pour la première fois :
Utiliser le dosage le plus faible : 5 mg toutes les 4 à 6 heures.
- Patients antérieurement traités par des morphiniques :
La dose initiale est à déterminer en fonction de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie proposé est le suivant :
10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale.
La dose d'oxycodone sera donc d'environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment.
- Patients présentant une insuffisance hépatique non sévère et/ou une insuffisance rénale, patients âgés :
Chez les patients traités pour la première fois par un morphinique, débiter le traitement à la posologie la plus faible, 5 mg toutes les 4 à 6 heures.

Adaptation de la posologie

Elle se justifie lorsque les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes :

- **Fréquence de l'évaluation :**
Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.
- **Augmentation de la dose :**
Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 % :
 - soit en réduisant l'intervalle entre les prises (si la douleur est contrôlée au début mais pas en fin d'intervalle),
 - soit en augmentant la dose à chaque prise (si la douleur n'est contrôlée à aucun moment de l'intervalle entre 2 prises).Dans ce processus d'ajustement des doses il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables sont contrôlés.
- **Changement de forme pharmaceutique :**
En cas de passage d'une forme à libération immédiate à une forme à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

N	:	Système nerveux
02	:	Analgésiques
A	:	Opioides
A	:	Alcaloïdes naturels de l'opium
05	:	Oxycodone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les antalgiques opioïdes, agonistes purs, à libération immédiate, administrés par voie orale :

sulfate de morphine 5 mg, 10 mg et 20 mg, gélule – ACTISKENAN

sulfate de morphine 10 mg et 20 mg, gélule – SEVREDOL

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
sulfate de morphine 10 mg, gélule – ACTISKENAN

Le plus économique en coût de traitement

Ne peut être précisé du fait des variations de posologie inter-individuelles et entre les spécialités.

Les derniers inscrits
morphine 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg gélule – ACTISKENAN B/14
(JO du 16/02/2000)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

l'ensemble des antalgiques opioïdes forts (de palier III).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude OC91-0402A

Cette étude a comparé l'oxycodone à libération prolongée LP 60 mg/j (30 mg toutes les 12 heures) à l'oxycodone 60 mg à libération immédiate LI (15 mg 4 fois par jour) pendant 5 jours chez 111 malades stabilisés antérieurement par une association fixe d'antalgiques opioïdes et souffrant de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère.

70 malades ont terminé l'étude.

(16 ont arrêté l'étude pour inefficacité du traitement, 11 pour effets indésirables, 10 pour violation du protocole, 3 pour maladie non liée au traitement, et 1 pour une autre raison).

Critères de jugement :

- intensité de la douleur mesurée sur une échelle en 4 points (de 0: aucune douleur, à 3 : douleur sévère)
- acceptabilité du traitement mesurée sur une échelle en 5 points (de 1: très mauvais, à 5 :excellent).

Il n'a pas été observé de différence pour le score d'intensité de la douleur entre le groupe oxycodone LP (1,42) et oxycodone LI (1,13).

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes concernant l'acceptabilité du traitement.

Il y a plus de nausées, étourdissements et vomissement dans le groupe oxycodone LI que dans le groupe oxycodone LP.

Etude OC91-0402B

Cette étude a comparé l'oxycodone LP (toutes les 12 heures) à l'oxycodone à libération immédiate (4 fois par jour) chez 156 malades stabilisés par une association fixe d'antalgiques opioïdes et souffrant de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère pendant 6 jours.

88 malades ont terminé l'étude.

Critères de jugement :

- intensité de la douleur mesurée sur une échelle en 4 points (de 0: aucune douleur, à 3 : douleur sévère)
- fréquence des effets indésirables

Il n'a pas été observé de différence pour le score d'intensité de la douleur entre le groupe oxycodone LP (1,28) et oxycodone LI (1,32).

Il y a eu moins d'effets indésirables dans le groupe oxycodone LP (62,8%) que dans le groupe oxycodone LI (67,1%).

Les nausées, vomissements, constipation, vertiges, céphalées et somnolence ont été moins fréquents dans le groupe oxycodone LP que dans le groupe oxycodone LI.

Etude OC93-0202

Cette étude a comparé l'efficacité, les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'oxycodone LP et de l'oxycodone LI chez des malades ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

34 malades sont entrés dans une première phase d'adaptation de la posologie en ouvert pendant 21 jours.

Parmi ces 34 malades, 26 malades sont entrés dans la 2^e phase de l'étude en cross-over et double aveugle sur 2 périodes de 7 jours.

Critères de jugement :

Score d'intensité de la douleur mesuré sur les échelles EVA (échelle de 0 : pas de douleur à 100 mm : douleur intense) et CAT (échelle de 0 : pas de douleur à 3: douleur sévère), concentration plasmatique de l'oxycodone, effets indésirables.

Résultats :

	oxycodone LP				oxycodone LI			
	Temps en heures				Temps en heures			
	0	1	3-4	5-6	0	1	3-4	5-6
Intensité de la douleur (EVA)	25,3	13,6	18,5	18,9	26,4	17,1	15,2	23,2
Intensité de la douleur (CAT)	1,2	0,8	1,0	1,0	1,2	0,9	0,8	1,0
Concentration plasmatique (ng/ml)	37,2	67,9	72,8	72,7	29,2	67,3	48,5	40,8

L'intensité de la douleur n'a pas été différente dans les 2 groupes.

Les concentrations plasmatiques d'oxycodone ont été plus élevées avec la forme LP qu'avec la forme LI entre 3 et 4 heures et entre 5 et 6 heures.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été nausées, vomissements, constipation et somnolence.

Deux autres études ont été réalisées dans des indications qui ne relèvent pas de l'AMM.

Etude OC92-1201

Cette étude a comparé les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'oxycodone LP et LI pendant 24 jours chez 57 malades ayant des douleurs chroniques du dos.

L'intensité de la douleur, l'acceptabilité du traitement et les concentrations plasmatiques d'oxycodone n'ont pas été différentes entre les 2 groupes.

Etude OC88-1105

Cette étude a comparé l'efficacité antalgique et la sécurité d'oxycodone LP à l'oxycodone LI chez des malades ayant des douleurs post-opératoires suite à une chirurgie abdominale ou gynécologique.

L'intensité de la douleur a été moins importante dans le groupe oxycodone LP que dans les groupes oxycodone LI et placebo.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont les effets communs aux dérivés morphiniques : la constipation, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements.

En cas d'administration chronique, la constipation ne régresse pas spontanément et doit donc être prise en charge. En revanche, somnolence, nausées et vomissements sont en règle générale transitoires et leur persistance doit faire rechercher une cause associée.

Tous ces effets, et notamment la constipation, sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement. Ils peuvent nécessiter un traitement visant à les corriger.

Dans les études cliniques présentées, les nausées, vomissements, constipation, vertiges, céphalées et somnolence ont été plus fréquents sous oxycodone LI que sous oxycodone LP.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OXYNORM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à OXYCONTIN LP.

La Commission regrette l'absence de comparaison d'OXYNORM à un sulfate de morphine à libération immédiate.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Recommandations de l'ANAES (décembre 2002) « modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs » :

« Des douleurs intenses peuvent éventuellement justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier 3 (opioï de fort).

En cas de traitement par les opioï des forts, il est recommandé de le débiter par le sulfate de morphine orale à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée.

S'il s'agit bien d'une douleur purement nociceptive, en cas d'échec d'un traitement en raison d'effets indésirables incontrôlables avec la morphine, il est recommandé soit d'envisager le changement pour un autre opioï de (rotation des opioï des) soit une modification de la voie d'administration».

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte (septembre 2002).

« La prescription d'opioï des forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts). Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioï de de niveau III OMS de première intention (standard, accord d'experts).

L'oxycodone est une alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou intolérance à la morphine (option, accord d'experts). »

Chez les patients souffrant de douleurs justifiant un traitement par la morphine à libération immédiate ou à libération prolongée, la morphine et l'oxycodone constituent un traitement de première intention.

4.4. Population cible

Il s'agit de l'ensemble des patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

En France, 278 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année. Parmi ces malades, plus de la moitié souffrent de douleurs à un moment ou à un autre de la maladie, soit 139 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/14) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/14 et B/28).

4.5.1 Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%