

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 les substances actives buclizine / codéine / paracétamol et caféine / codéine / paracétamol, les conclusions scientifiques suivantes ont été établies :

- a) Compte tenu des données publiées et des notifications spontanées relatives au risque de trouble lié à l'usage d'opioïdes, ainsi que de la plausibilité du mécanisme d'action et des mises en garde déjà présentes pour d'autres médicaments contenant des opioïdes, une mise à jour des sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP est justifiée. Cette mise à jour vise à renforcer l'information sur le risque de dépendance et d'abus, à préciser les conséquences négatives du trouble lié à l'usage d'opioïdes, à décrire les facteurs de risque et à limiter la durée du traitement.
- b) Au vu des données disponibles concernant le risque d'hyperalgésie et des mises en garde déjà présentes pour d'autres opioïdes, une mise à jour de la section 4.4 du RCP est jugée nécessaire afin d'inclure une alerte spécifique sur le risque d'hyperalgésie associé à la codéine.
- c) Les données disponibles sur le risque d'apnée centrale du sommeil, ainsi que la possibilité d'un effet de classe des opioïdes, justifient une modification de la mise en garde figurant à la section 4.4 du RCP afin d'y intégrer le risque d'apnée centrale du sommeil lié à la codéine.
- d) Les données publiées concernant les interactions entre opioïdes et gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), ainsi que les mises en garde déjà présentes pour d'autres produits contenant des opioïdes, justifient une mise à jour de la section 4.5 du RCP afin de refléter ces interactions.
- e) Les cas rapportés après commercialisation et les données publiées concernant la codéine suggèrent qu'un lien de causalité entre les associations à dose fixe et la pancréatite ou le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi est raisonnablement possible. La section 4.8 du RCP doit donc être actualisée, et une mise en garde doit être ajoutée à la section 4.4.
- f) Compte tenu des cas post-commercialisation relatifs à des expositions accidentelles (notamment des intoxications pédiatriques), la notice doit être modifiée afin de rappeler clairement la nécessité de conserver le produit hors de portée des enfants.

Le PRAC conclut que les informations sur les produits contenant buclizine/codéine/paracétamol et caféine/codéine/paracétamol doivent être mises à jour en conséquence.

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

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux associations buclizine/codéine/paracétamol, et caféine/codéine/paracétamol, le CMDh considère que le rapport bénéfice-risque de ces médicaments demeure favorable, sous réserve de la mise à jour des informations sur le produit telle que recommandée.

Le CMDh recommande en conséquence la modification des termes de la ou des autorisations 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~~)

Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.2

Mode d'administration

...

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'initier un traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique, incluant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doit être définie en accord avec le patient, conformément aux recommandations de prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, le médecin et le patient doivent rester en contact régulier afin d'évaluer la nécessité de le poursuivre, d'envisager son arrêt et d'ajuster la posologie du traitement si besoin. Lorsqu'un patient ne nécessite plus besoin d'un traitement par codéine, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, le risque d'hyperalgésie, de tolérance et d'aggravation de la maladie sous-jacente doit être pris en compte (voir section 4.4).

Durée du traitement

Il convient d'ajouter la mention suivante concernant la durée du traitement. Si une formulation plus stricte précise déjà la durée maximale du traitement, celle-ci doit être conservée.

La durée du traitement doit être aussi courte que possible, et si aucun soulagement efficace de la douleur n'est obtenu, il convient de conseiller aux patients/aidants de consulter un médecin.

- Section 4.4

L'avertissement existant doit être modifié comme suit (le libellé actuel de l'avertissement concerné doit être remplacé par le paragraphe suivant, le cas échéant, à l'exception des avertissements supplémentaires approuvés concernant ce risque, par exemple les conséquences cliniques graves, qui doivent être conservés) :

Tolérance et troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

La tolérance, la dépendance physique et psychologique, ainsi que le trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer suite à l'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit]. L'usage répété de [nom du produit] peut entraîner un TUO. Une dose plus élevée et une durée de traitement plus longue augmentent 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 trouble lié à l'usage d'opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant d'initier un traitement par [nom du produit] et pendant celui-ci, 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 trouble lié à l'usage d'opioïdes. Si ces signes apparaissent, il convient de conseiller aux patients de contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportement de recherche de médicament (par exemple, des demandes de renouvellement d'ordonnance trop précoces). Cette surveillance inclut l'examen des traitements concomitants par opioïdes et psychoactifs (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de trouble lié à l'usage d'opioïdes, une consultation avec un spécialiste en addictologie devrait être envisagée.

- Section 4.8

Le paragraphe suivant doit être ajouté sous le tableau ou la description récapitulant les effets secondaires :

Pharmacodépendance =

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risque individuels du patient, la posologie et la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

Notice d'emballage

Le texte existant de l'avertissement concerné doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

- Section 2

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance et addiction

<u>Ce médicament contient de la codéine, un médicament opioïde. Il peut entraîner une dépendance et/ou une addiction.</u>
--

L'usage répété d'opioïdes peut entraîner une diminution de leur efficacité (on s'y habitue, c'est ce qu'on appelle la tolérance). L'usage répété de [nom du produit] peut également engendrer une dépendance, un abus et une addiction, pouvant mener à un surdosage potentiellement mortel. Le risque de ces effets indésirables peut augmenter avec une dose plus élevée et une durée d'utilisation plus longue.

La dépendance ou l'addiction peut vous donner l'impression de ne plus contrôler la quantité de médicaments que vous devez prendre ni la fréquence à laquelle vous devez les prendre.

Le risque de dépendance ou d'addiction varie d'une personne à l'autre. Vous pourriez présenter un risque accru de dépendance ou d'addiction à [nom du produit] si :

- Vous ou un membre de votre famille avez déjà abusé de l'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illégales, ou en avez été dépendant (« addiction »).

- Vous êtes fumeur.

- Vous avez déjà eu des problèmes d'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou vous avez été traité par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.

Si vous remarquez l'un des signes suivants pendant la prise de [nom du produit], cela pourrait indiquer une dépendance ou une addiction :

– Vous devez prendre ce médicament pendant une durée plus longue que celle prescrite par votre médecin.

– Vous devez prendre une dose supérieure à la dose recommandée

-Vous pourriez avoir l'impression de devoir continuer à prendre vos médicaments, même s'ils ne contribuent pas à soulager votre douleur.

– 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 ou de contrôler la prise de ce médicament

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

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin afin de discuter du traitement le plus approprié pour vous, notamment du moment où il est approprié d'arrêter et de la manière de le faire en toute sécurité (voir la section 3, Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]).

- Section 3

3. Comment prendre [nom du produit]

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

<La dose recommandée est...>

Avant de commencer le traitement et régulièrement pendant celui-ci, votre médecin discutera avec vous de ce à quoi vous pouvez vous attendre en utilisant [nom du produit], quand et pendant combien de temps vous devez le prendre, quand contacter votre médecin et quand vous devez l'arrêter (voir aussi Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]).

Il convient d'ajouter la mention suivante concernant la durée du traitement. Si une formulation plus stricte précise déjà la durée maximale du traitement, celle-ci doit être conservée.

[Nom du produit] doit être utilisé pendant la durée la plus courte possible, afin de soulager les symptômes. Si la douleur n'est pas soulagée malgré la prise du médicament, consultez un médecin.

Hyperalgésie

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Si une formulation similaire n'est pas déjà en place, les mises à jour suivantes des informations produit sont recommandées :

Comme pour les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de codéine, il convient d'envisager la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes. Une réduction de la posologie ou une réévaluation du traitement peut alors s'avérer nécessaire.

Notice d'emballage

- Section 2

Avertissements et précautions

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant que vous <prenez><utilisez> <nom du produit>

- **Vous ressentez une douleur ou une augmentation de la sensibilité à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à une dose plus élevée de votre médicament.**

Apnée centrale du sommeil

Si une formulation similaire n'est pas déjà en place, les modifications suivantes des informations produit sont recommandées :

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires du sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. Le risque d'ACS augmente proportionnellement à la dose d'opioïdes. Chez les patients présentant une ACS, il convient d'envisager une réduction de la posologie totale d'opioïdes.

Notice d'emballage

- Section 2

Avertissements et précautions

Troubles respiratoires liés au sommeil

[Nom du produit] peut provoquer des troubles respiratoires du sommeil tels que l'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et l'hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à une sensation d'essoufflement, des difficultés à maintenir le sommeil ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne constatez ces symptômes, consultez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

Interactions médicamenteuses avec les gabapentinoïdes

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit :

Si la formulation identique figure déjà dans la section 4.5 du RCP, à savoir : « L'utilisation concomitante de < produit > avec [...] peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès... », le nouveau texte proposé (c'est-à-dire « gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ») peut être ajouté à la phrase existante. Si cette formulation ne figure pas déjà dans la section 4.5 du RCP, la nouvelle phrase proposée peut être ajoutée directement après toute mention existante relative à l'interaction avec d'autres médicaments à action centrale susceptibles d'entraîner une potentialisation des effets sur le SNC.

La référence à la section 4.4 ne devrait être incluse que si une interaction entraînant un effet additif sur le SNC et une dépression respiratoire est également décrite dans la section 4.4. Aucune nouvelle formulation n'est proposée pour la section 4.4.

Utilisation concomitante de <nom du produit> avec gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort (voir section 4.4).

Notice d'emballage

- Section 2

À ajouter à une liste à puces existante dans la section « Autres médicaments et <nom du produit> » (par exemple avec le sous-titre « Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments » (ou similaire) ou « Le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez » (ou similaire).)

Autres médicaments et [nom du produit]

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Gabapentine ou prégabaline pour traiter l'épilepsie ou les douleurs d'origine nerveuse (douleurs neuropathiques)

Dysfonctionnement du sphincter d'Oddi et troubles hépatobiliaires

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Un avertissement devrait être ajouté comme suit :

Le texte existant de l'avertissement concerné doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

Troubles hépatobiliaires

La codéine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, <nom du produit> doit être administré avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

- Section 4.8

Si les EMR « pancréatite » et « dysfonctionnement du sphincter d'Oddi » sont déjà inclus dans la section 4.8 avec une autre fréquence, la fréquence existante doit être maintenue.

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la catégorie SOC « Troubles gastro-intestinaux » avec une fréquence « indéterminée » :

Pancréatite

Ou lorsque la pancréatite est déjà mentionnée en lien avec des patients ayant des antécédents de cholécystectomie :

Pancréatite, y compris la pancréatite aiguë, chez les patients ayant des antécédents de cholécystectomie

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la catégorie SOC « Affections hépatobiliaires » avec une fréquence « indéterminée » :

Dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Notice d'emballage

- Section 2

Le texte existant de l'avertissement concerné doit être remplacé par le texte suivant (avec mise en évidence en gras et souligné si nécessaire) :

Avertissements et précautions

[...]

Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, pouvant irradier vers le dos, accompagnée de nausées, de vomissements ou de fièvre, car il pourrait s'agir de symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et des voies biliaires.

- Section 4.

Autres effets secondaires possibles :

Inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Symptômes associés à l'inflammation du pancréas (pancréatite) et du système biliaire (un problème affectant une valve dans les intestins connu sous le nom de dysfonctionnement du sphincter d'Oddi), par exemple une douleur abdominale supérieure intense pouvant irradier vers le dos, des nausées, des vomissements ou de la fièvre.

Exposition accidentelle et stockage dans un endroit sûr et sécurisé

Notice d'emballage

- Section 5.

Où vous devez conserver <nom du produit>

[...]

Les informations suivantes doivent être ajoutées. Si des recommandations de stockage (température, espace verrouillé, etc.) sont déjà présentes, ajoutez le nouveau texte directement au-dessus ou en dessous, selon le cas.

Conservez ce médicament dans un endroit sûr et sécurisé, inaccessible aux autres. Il peut causer des dommages graves et être mortel, chez des personnes auxquelles il n'est pas destiné.

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 CMDh de mars 2026
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	10/05/2026
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):	09/07/2026