

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 caféine/codéine/paracétamol/propyphénazone et acide acétylsalicylique/caféine/codéine/paracétamol, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur **le risque de TUO** issues de la littérature et des rapports spontanés, et compte tenu des avertissements existants dans d'autres informations sur des produits contenant des opioïdes, une mise à jour des rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP est justifiée pour renforcer l'étiquetage relatif au risque de pharmacodépendance/toxicomanie, par l'ajout des conséquences négatives des troubles liés à la consommation d'opioïdes et des facteurs de risque identifiés, conformément aux libellés déjà utilisés pour d'autres opioïdes et afin de limiter la durée de traitement.

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant **l'apnée centrale du sommeil (ACS)** et un potentiel effet propre à la classe pharmacologique des opioïdes, la mise en garde de la rubrique 4.4 doit être modifiée afin de décrire le risque d'apnée centrale du sommeil associée à la codéine.

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant **l'hyperalgésie**, une mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP est jugée justifiée afin de mettre en garde contre le risque d'hyperalgésie associé à la codéine.

Compte tenu des données disponibles issues de la littérature concernant l'interaction entre les opioïdes et les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) et compte tenu des mises en garde existantes dans d'autres informations sur des produits contenant des opioïdes, une mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP est justifiée pour refléter les **interactions avec les gabapentinoïdes**.

Compte tenu des rapports de cas postérieurs à la mise sur le marché et des données de la littérature disponibles concernant la codéine, un lien de causalité entre les associations à dose fixe et la **pancréatite/dysfonction du sphincter d'Oddi** est considéré comme au moins une possibilité raisonnable et la rubrique 4.8 du RCP doit être mise à jour en conséquence, de même qu'une mise en garde doit être ajoutée à la rubrique 4.4.

Compte tenu des rapports de cas postérieurs à la mise sur le marché et des données de la littérature disponibles concernant l'acide acétylsalicylique, un lien de causalité entre les associations à dose fixe contenant de l'acide acétylsalicylique et le **syndrome de Kounis** est considéré comme au moins une possibilité raisonnable et la rubrique 4.8 du RCP doit être mise à jour en conséquence, de même qu'une mise en garde doit être ajoutée à la rubrique 4.4.

Compte tenu des rapports de cas postérieurs à la mise sur le marché disponibles concernant les risques d'**exposition accidentelle (intoxication pédiatrique)**, il convient de modifier la notice en conséquence, afin de mettre en évidence la nécessité de conserver le produit dans un endroit sûr et sécurisé.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions scientifiques et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux substances caféine/codéine/paracétamol/propyphénazone et acide acétylsalicylique/caféine/codéine/paracétamol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant les substances

caféine/codéine/paracétamol/propyphénazone et acide acétylsalicylique/caféine/codéine/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~~)

Troubles liés à l'utilisation d'opioïdes

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 du traitement et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices 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 l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par codéine, il est conseillé de réduire la dose progressivement pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

Si le texte existant prévoit une durée maximale d'utilisation, il convient d'y ajouter le libellé suivant, plutôt que de le remplacer.

[Nom du produit] ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

- Rubrique 4.4

La mise en garde existante doit être modifiée comme suit (le libellé actuel sur la mise en garde concernée doit être remplacé par le paragraphe suivant, le cas échéant):

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

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit]. L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner des TUO. L'augmentation de la dose et l'allongement du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de présenter un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par exemple dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par [nom du produit] et pendant le traitement, 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 symptômes

de TUO. En cas d'apparition de ces signes, les patients doivent contacter leur médecin.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes de consommation excessive de médicaments (par exemple, demandes de renouvellements prématurées), comprenant notamment l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste addictologue doit être envisagée.

- Rubrique 4.8

Le paragraphe suivant doit être ajouté sous le tableau ou la description résumant les effets indésirables:

Dépendance aux médicaments

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

Notice

Le libellé existant sur la mise en garde concernée doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance et addiction

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

L'utilisation répétée d'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 de présenter 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 que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez le prendre.

Le risque de développer une dépendance ou une addiction varie d'une personne à l'autre. Vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer une dépendance ou une addiction au [nom du produit]:

- **si vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive de l'alcool ou avez été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments prescrits sur ordonnance ou à des substances illicites («addiction»);**
- **si vous êtes fumeur;**
- **si vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.**

Si vous remarquez l'un des signes suivants lors de la prise de [nom du produit], il pourrait s'agir d'un signe que vous avez développé une dépendance ou une addiction:

- **vous avez besoin de prendre le médicament pendant une durée plus longue que celle indiquée par votre médecin;**
- **vous avez besoin de prendre une dose supérieure à la dose recommandée;**
- **vous pouvez avoir l'impression que vous devez continuer à prendre votre médicament, même s'il ne vous aide pas à soulager votre <douleur> <ou> votre <fièvre>;**
- **vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles pour lesquelles il vous a été prescrit, par exemple «pour rester calme» ou «pour vous aider à dormir»;**
- **vous avez tenté à plusieurs reprises et sans succès d'arrêter ou de contrôler l'utilisation de ce médicament;**
- **lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal, et vous vous sentez mieux lorsque vous le prenez à nouveau («symptômes de sevrage»).**

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour discuter du meilleur traitement possible pour vous, y compris le moment opportun pour arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité (voir rubrique 3, «Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]»).

- Rubrique 3

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.>

<La dose recommandée est de...>

Avant de commencer le traitement et à régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de [nom du produit], quand et combien de temps vous devez le prendre, du moment auquel vous devez contacter votre médecin et du moment où vous devez l'arrêter (voir également, « Si vous arrêtez de prendre [nom du produit] »).

Si le texte existant prévoit une durée maximale d'utilisation, il convient d'y ajouter le libellé suivant, plutôt que de le remplacer.

Pour soulager les symptômes, [nom du produit] doit être utilisé pendant la durée la plus courte possible.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Apnée centrale du sommeil

Si un libellé similaire n'est pas déjà présent, les modifications suivantes des informations sur le produit des associations à dose fixe contenant de la codéine sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. La consommation d'opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Chez les patients atteints d'ACS, envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Troubles respiratoires liés au sommeil

[Nom du produit] peut provoquer des troubles respiratoires liés au 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 un essoufflement, des difficultés à maintenir l'état de sommeil ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne observez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose peut être envisagée par votre médecin.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Hyperalgésie

Si un libellé similaire n'est pas déjà présent, les modifications suivantes des informations sur le produit des associations à dose fixe contenant de la codéine sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Comme pour les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de codéine, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une révision du traitement peut être indiquée.

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou> infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant <la prise> <l'utilisation> de [nom du produit]

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

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau

texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Interaction médicamenteuse avec les gabapentinoïdes

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit. Si un libellé identique figure déjà dans la rubrique 4.5 du RCP, sous la forme « L'utilisation concomitante de < produit > et de [...] 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 un libellé identique à celui de la phrase précédente n'est pas déjà inclus dans la rubrique 4.5 du RCP, la nouvelle phrase proposée peut être ajoutée directement après tout libellé existant sur l'interaction avec d'autres médicaments d'action centrale qui pourrait entraîner une augmentation des effets sur le SNC [par exemple, directement après «En cas d'utilisation concomitante de < produit > et d'autres médicaments d'action centrale, y compris l'alcool, une augmentation des effets sur le SNC doit être prise en considération (voir rubrique 4.8)»].

L'utilisation concomitante de <produit> avec d'autres neurodépresseurs [...], et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès (voir rubrique 4.4).

Notice

- Rubrique 2

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

Autres médicaments et [nom du produit]

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

Gabapentine ou prégabaline pour le traitement de l'épilepsie ou des douleurs dues à des problèmes nerveux (douleurs neuropathiques)

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Pancréatite et dysfonction du sphincter d'Oddi

Résumé des caractéristiques du produit

Le libellé existant sur la mise en garde concernée doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

- Rubrique 4.4

Affections hépatobiliaires

La codéine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui

augmente le risque de symptômes touchant les voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, les médicaments contenant de la codéine doivent être administrés avec prudence aux patients atteints de pancréatite et de maladies de la vésicule et des voies biliaires.

- Rubrique 4.8

Si les effets indésirables «pancréatite» et «dysfonction du sphincter d'Oddi» figurent déjà dans la rubrique 4.8 à une autre fréquence, la fréquence existante doit être maintenue.

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la discipline «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence «indéterminée»:

Pancréatite

ou en ce qui concerne les combinaisons à dose fixe pour lesquelles la pancréatite est déjà mentionnée:

«pancréatite, **y compris la pancréatite** aiguë chez les patients ayant subi une cholécystectomie»

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la discipline «Affections hépatobiliaires» avec une fréquence «indéterminée»:

Dysfonction du sphincter d'Oddi

Notice

- Rubrique 2

Le libellé existant sur la mise en garde concernée doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

Avertissements et précautions

[...]

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

- Rubrique 4.

Quels sont les autres effets indésirables éventuels?

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Symptômes associés à l'inflammation du pancréas (pancréatite) et du système biliaire (problème affectant une valve dans les intestins, appelé dysfonction du sphincter d'Oddi), par exemple douleurs abdominales supérieure intenses pouvant irradier dans le dos, nausées, vomissements ou fièvre.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Syndrome de Kounis

Si un libellé similaire n'est pas déjà utilisé, il est recommandé d'apporter les modifications suivantes aux informations sur le produit des combinaisons à dose fixe contenant de l'acide acétylsalicylique (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré).

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

[...]

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique. Le syndrome de Kounis est défini comme la survenue de symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou d'hypersensibilité, associés à la vasoconstriction des artères coronaires, pouvant potentiellement provoquer un infarctus du myocarde.

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections cardiaques» avec une fréquence «indéterminée»:

Syndrome de Kounis

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [dénomination du produit]?

Des signes de réaction allergique à ce médicament, notamment des difficultés respiratoires, un gonflement du visage et de la région du cou (angioedème), ainsi que des douleurs thoraciques, ont été rapportés avec l'acide acétylsalicylique. Arrêtez immédiatement de prendre [nom du produit] et contactez immédiatement votre médecin ou les services d'urgence si vous remarquez l'un de ces signes.

- Rubrique 4

Quels sont les effets indésirables éventuels?

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

Douleur thoracique, qui peuvent être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave

appelée syndrome de Kounis.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Exposition accidentelle et conservation dans un endroit sûr et sécurisé

Notice

- Rubrique 5

Où conserver <nom du produit>

[...]

Il convient d'ajouter les informations suivantes. S'il existe un texte relatif aux conditions de conservation (par exemple, concernant la température ou la nécessité de conservation dans un endroit fermé à clé), ajoutez le nouveau texte directement au-dessus ou directement en dessous des informations existantes, le cas échéant.

Conservez ce médicament dans un espace de stockage sûr et sécurisé, hors de la portée d'autres personnes. Il peut être extrêmement nocif, voire mortel, s'il est pris par une personne à laquelle 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 du CMDh de janvier 2026
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes	15 mars 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)	14 mai 2026