

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 la codéine/ibuprofène, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

- Au vu des données disponibles issues de rapports de cas post-commercialisation et de la littérature sur **le risque de pharmacodépendance/abus de médicament**, et compte tenu des avertissements existants dans les informations sur d'autres produits contenant des opioïdes comme le tramadol, une mise à jour des rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP est justifiée pour renforcer l'étiquetage concernant le risque de pharmacodépendance/abus de médicament en ajoutant les conséquences négatives du trouble d'utilisation d'opioïde et les facteurs de risque identifiés conformément aux mentions déjà en vigueur pour d'autres opioïdes et en recommandant d'établir une stratégie médicamenteuse avant de débiter la codéine afin de limiter la durée du traitement.
- Au vu des données disponibles dans la littérature sur l'**apnée centrale du sommeil (ACS)** et de l'effet de classe potentiel des opioïdes, un avertissement doit être modifié dans la rubrique 4.4 pour décrire le risque d'apnée centrale du sommeil associé à la codéine.
- Au vu des données disponibles dans la littérature sur l'**hyperalgésie**, une mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP est jugée pertinente pour avertir du risque d'hyperalgésie associé à la codéine.
- Au vu des données disponibles issues de rapports post-commercialisation et de la littérature sur l'ibuprofène, un lien de causalité entre la codéine/ibuprofène et le **syndrome de Kounis** est considéré au moins comme une possibilité raisonnable et la rubrique 4.8 du RCP doit être mise à jour en conséquence et un avertissement ajouté dans la rubrique 4.4.
- Au vu des rapports de cas post-commercialisation disponibles concernant des risques d'**intoxication pédiatrique**, la notice doit être modifiée en conséquence pour souligner la nécessité de conserver les médicaments contenant cette association à dose fixe dans un endroit sûr et sécurisé.
- Au vu des données disponibles dans la littérature sur l'interaction entre les opioïdes et les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), et compte tenu des avertissements existants dans les informations sur d'autres produits contenant des opioïdes, une mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP est justifiée pour refléter les **interactions avec les gabapentinoïdes**.
- Au vu des données disponibles sur la **pancréatite/le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi** dans la littérature et les rapports spontanés, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, un lien de causalité entre la codéine et la pancréatite/le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi est considéré au moins comme une possibilité raisonnable et les informations sur le produit doivent 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 à la codéine/ibuprofène, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la codéine/ibuprofène 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 de l'usage d'opioïde

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.2

La mention suivante <en cas de prescription> est pertinente si l'association à dose fixe peut être obtenue sans ordonnance.

Mode d'administration

...

Les objectifs du traitement et son arrêt

Avant d'instaurer le traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique précisant la durée et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour la fin du traitement doivent être convenus avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Au cours du traitement <en cas de prescription>, le médecin et le patient doivent être en contact permanent afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt ou d'ajuster la posologie si nécessaire. Si un patient ne nécessite plus de traitement par la codéine, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance au médicament ou d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

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

- Rubrique 4.4

L'avertissement existant doit être modifié comme suit (le libellé actuel de l'avertissement concerné doit être pris en compte) :

Tolérance au médicament et trouble de l'usage d'opioïde (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique, et un trouble de l'usage d'opioïde (TUO) peuvent apparaître en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit]. L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner un 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.

Des effets cliniques graves, y compris fatals, ont été rapportés en lien avec l'abus et la dépendance aux associations codéine/ibuprofène, en particulier lorsque ces substances sont prises pendant des périodes prolongées à des doses supérieures aux doses recommandées. Il s'agissait notamment de cas de perforations gastro-intestinales, d'hémorragies gastro-intestinales, d'anémie sévère, d'insuffisance rénale, d'acidose tubulaire rénale et d'hypokaliémie sévère associés à la substance ibuprofène.

Le risque de développer un TUO est augmenté chez les patients ayant un antécédent personnel ou familial (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y

compris troubles liés à l'utilisation d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant d'instaurer le traitement par [nom du produit] et au cours du traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt du traitement 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 du TUO ainsi que des effets graves. En cas d'apparition de ces signes, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin. Des symptômes de sevrage, tels que l'agitation et l'irritabilité, peuvent survenir à l'arrêt de la prise du médicament.

Les patients devront être surveillés afin de détecter les signes d'une consommation excessive de médicament (par ex. des demandes précoces de renouvellement d'ordonnance). Cela inclut la vérification des médicaments opioïdes et psychoactifs concomitants (tels que les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

- Rubrique 4.8

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

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner une dépendance au médicament (pharmacodépendance), même aux 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 opioïde (voir rubrique 4.4).

Notice

Le libellé existant de l'avertissement concerné doit être présenté de façon visible sous forme d'encadré et le texte existant doit être pris en compte de la façon suivante.

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient de la codéine, qui est un médicament opioïde. Une utilisation répétée d'opioïdes peut rendre le médicament moins efficace (vous vous y habituez, c'est ce qu'on appelle la tolérance). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut également causer une dépendance, un abus et une addiction, ce qui peut entraîner un surdosage engageant le pronostic vital. Si vous prenez <nom du produit> plus longtemps que la durée recommandée ou à des doses supérieures à celles recommandées, **le risque de présenter ces effets indésirables peut augmenter et vous risquez également** de présenter des effets nocifs graves. Il s'agit notamment d'effets graves sur l'estomac/l'intestin et les reins, ainsi que de très faibles taux de potassium dans votre sang. Ceux-ci peuvent être mortels (voir rubrique 4).

La dépendance ou l'addiction peuvent vous donner l'impression que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament dont vous avez besoin 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 important de dépendance ou d'addiction à [nom du produit] si :

- vous ou une personne de votre famille avez déjà fait un usage abusif ou développé une dépendance à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des drogues illicites (« addiction ») ;

- vous fumez ;

- vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez déjà 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 pourrait indiquer que vous avez développé une dépendance ou une addiction :

– vous devez prendre ce médicament pendant une durée supérieure à celle recommandée par votre médecin ;

– vous avez besoin de prendre une dose supérieure à la dose recommandée ;

– vous avez peut-être l'impression que vous devez continuer à prendre votre médicament, même quand cela n'aide pas à soulager votre douleur ;

– vous utilisez ce 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 ce médicament, vous vous sentez mal et vous vous sentez mieux lorsque vous le reprenez à nouveau (« effets de sevrage »).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour déterminer la meilleure stratégie de traitement pour vous, y compris le moment approprié pour arrêter de le prendre et comment vous pouvez l'arrêter en toute sécurité (voir rubrique 3, Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]).

- Rubrique 3

3. Comment prendre [nom du produit]

La mention suivante <Si [nom du produit] vous a été prescrit,> est pertinente lorsque l'association à dose fixe peut être obtenue sans ordonnance.

<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...>

<Si [nom du produit] vous a été prescrit,> Avant de débiter le traitement et régulièrement au cours du traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de [nom du produit], quand et pendant combien de temps vous devez le prendre, quand contacter votre médecin, et quand vous devez arrêter de le prendre (voir également, « Si vous arrêtez de prendre [nom du produit] »).

Apnée centrale du sommeil

Si des mentions similaires ne sont pas déjà en vigueur, les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant de la codéine/ibuprofène sont recommandées (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré).

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Troubles de la respiration liés au sommeil

Les opioïdes peuvent entraîner des troubles de la respiration liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, envisager de réduire la dose totale d'opioïdes.

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Troubles de la respiration liés au sommeil

[Nom du produit] peut causer des troubles de la respiration liés au sommeil tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie (faible taux d'oxygène dans le sang) liée au sommeil. Les symptômes peuvent inclure des pauses respiratoires au cours du sommeil, des réveils nocturnes liés à un essoufflement, des difficultés à rester endormi(e) ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne observe ces symptômes, contactez votre médecin. Votre médecin pourra envisager de réduire votre dose.

Hyperalgésie

Si des mentions similaires ne sont pas déjà en vigueur, les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant de la codéine/ibuprofène sont recommandées (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré).

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Comme avec d'autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de codéine, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une réévaluation du traitement peuvent être indiquées.

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

Syndrome de Kounis

Si des mentions similaires ne sont pas déjà en vigueur, les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant de la codéine/ibuprofène sont recommandées (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'ibuprofène tels que [nom du produit]. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou d'hypersensibilité associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections cardiaques dans la catégorie « **Fréquence indéterminée** » :

Syndrome de Kounis

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

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

Des signes de réaction allergique à ce médicament, y compris des problèmes respiratoires, un gonflement du visage et de la région du cou (œdème de Quincke) et des douleurs thoraciques ont été rapportés avec l'ibuprofène. Arrêtez immédiatement d'utiliser [nom du produit] et contactez immédiatement votre médecin ou un service d'urgences médicales 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 peut être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave appelée syndrome de Kounis.

Exposition accidentelle et conservation dans un endroit sûr et sécurisé

Notice

- Rubrique 5.

Où conserver <nom du produit>

[...]

Les informations suivantes doivent être ajoutées. S'il existe déjà des mentions relatives aux conditions de conservation recommandées (p. ex. température ou endroit verrouillé), ajouter les nouvelles mentions directement au-dessus ou en dessous des informations existantes, le cas échéant.

Conservez ce médicament dans un endroit sûr et sécurisé, auquel les autres n'ont pas accès. Ce médicament peut avoir des effets nocifs graves et entraîner le décès des personnes auxquelles il n'est pas destiné.

Interactions médicamenteuses avec les gabapentinoïdes

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être ajoutée comme suit. Si des mentions identiques sont déjà incluses dans la rubrique 4.5 du RCP, telles que « L'utilisation concomitante de < produit > avec [...] peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès », les nouvelles mentions proposées (« gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ») peuvent être ajoutées dans la phrase existante. Si des mentions identiques à celles citées dans la phrase précédente ne sont pas déjà incluses dans la rubrique 4.5 du RCP, la nouvelle phrase proposée peut être ajoutée directement après toute mention existante relative à une interaction avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central pouvant entraîner une potentialisation des effets sur le SNC (p. ex. directement après « En cas d'utilisation concomitante de < produit > et d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, y compris l'alcool, une potentialisation des effets sur le SNC doit être prise en compte (voir rubrique 4.8). »).

L'utilisation concomitante de <produit> avec d'autres substances entraînant une dépression du système nerveux central [...], 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 > » (p. ex. avec le sous-titre « Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament » (ou mention similaire) ou « Le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez » (ou mention 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 traiter l'épilepsie ou la douleur liée à une névralgie (douleur neuropathique)

Affections hépatobiliaires, pancréatite et dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Résumé des caractéristiques du produit

Le libellé existant de l'avertissement concerné doit être remplacé par les mentions suivantes soulignées et en gras, le cas échéant.

- Rubrique 4.4

Affections hépatobiliaires

La codéine peut causer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant ainsi le risque de symptômes liés aux voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la codéine/ibuprofène doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

- Rubrique 4.8

Si les EI « pancréatite » et « dysfonctionnement du sphincter d'Oddi » sont déjà inclus dans la rubrique 4.8 dans une autre catégorie de fréquence, la fréquence existante doit être conservée.

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections gastro-intestinales dans la catégorie « Fréquence indéterminée » :

pancréatite

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections hépatobiliaires avec la catégorie de fréquence « Fréquence indéterminée » :

dysfonctionnement du sphincter d'Oddi

Notice

- Rubrique 2

Le libellé existant de l'avertissement concerné doit être remplacé par les mentions suivantes soulignées et en gras, le cas échéant.

Avertissements et précautions

[...]

Contactez votre médecin si vous présentez une douleur abdominale haute sévère irradiant possiblement 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 des voies biliaires.

- Rubrique 4.

Autres effets indésirables possibles :

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

Symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et des voies biliaires (problème affectant une valve dans les intestins, appelé dysfonctionnement du sphincter d'Oddi), par ex. douleur abdominale haute sévère irradiant possiblement dans le dos, nausées, vomissements ou fièvre.

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 juillet 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	08/09/2024
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) :	07/11/2024