

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 l'association codéine/paracétamol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

- a) Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées concernant **l'interaction entre les opioïdes et les gabapentinoïdes** (gabapentine et prégabaline), et compte tenu des mises en garde existantes dans les informations sur le produit d'autres médicaments contenant un opioïde, une mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP est justifiée en vue de rendre compte de l'interaction avec les gabapentinoïdes.
- b) Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées concernant la **dysfonction du sphincter d'Oddi**, et compte tenu de l'existence d'un mécanisme d'action plausible, un lien de causalité entre l'association codéine/paracétamol et la dysfonction du sphincter d'Oddi est considéré comme au moins raisonnablement possible. Les informations sur le produit devront donc être modifiées en conséquence et une mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 est justifiée.
- c) Au vu des données disponibles dans la littérature concernant **l'hyperalgésie**, et compte tenu des mises en garde existantes dans les informations sur le produit d'autres médicaments contenant un opioïde tel que la codéine, la morphine et l'association codéine/ibuprofène, une mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP est considérée comme justifiée pour mettre en garde contre le risque d'hyperalgésie associé à la codéine.
- d) Au vu des données disponibles dans la littérature concernant les **apnées centrales du sommeil (ACS)** et compte tenu de l'existence d'un potentiel effet de classe des opioïdes, une mise en garde doit être ajoutée dans la rubrique 4.4 afin de décrire le risque d'apnées centrales du sommeil associé à la codéine.
- e) Au vu des données disponibles dans la littérature concernant **le risque de trouble de l'usage d'opioïdes (TUO)**, et compte tenu des mises en garde existantes dans les informations sur le produit d'autres médicaments contenant un opioïde tel que la codéine, le tramadol et l'association codéine/ibuprofène, une mise à jour des rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP est justifiée pour renforcer les informations fournies sur le risque de dépendance/d'abus médicamenteux en précisant les conséquences délétères du trouble de l'usage d'opioïdes et les facteurs de risque identifiés conformément aux formulations déjà utilisées pour les autres opioïdes et en recommandant la mise en place d'une stratégie de traitement visant à limiter la durée du traitement avant l'instauration de la codéine.
- f) Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées concernant le risque d'**exposition accidentelle (intoxication pédiatrique)**, la notice devra être modifiée en conséquence de façon à insister sur la nécessité de conserver le produit en lieu sûr, de façon sécurisée.

Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant l'association codéine/paracétamol devront être modifiées en conséquence.

La notice devra également être mise à jour en conséquence.

La rubrique 2 de la notice devra être mise à jour en ajoutant un **encadré noir de mise en garde** concernant la nature du médicament contenant un opioïde et le risque de dépendance et d'addiction, conformément à la mise en garde récemment approuvée dans le cadre de la procédure PSUSA pour la codéine en tant que composant unique (PSUSA/00000843/202501).

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 l'association codéine/paracétamol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'association 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~~)>

a. Interactions médicamenteuses avec les gabapentinoïdes

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

L'interaction suivante doit être ajoutée :

Si une formulation identique est déjà présente dans la rubrique 4.5 du RCP, telle que « 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 (à savoir « les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ») pourra être ajouté à la phrase existante. Si cette formulation n'est pas encore présente dans la rubrique 4.5 du RCP, la nouvelle phrase proposée pourra être ajoutée directement après toute mention existante d'une interaction avec les autres médicaments à action centrale pouvant entraîner une potentialisation des effets sur le système nerveux central.

Une référence à la rubrique 4.4 devra être ajoutée uniquement si l'interaction entraînant un effet additif sur le système nerveux central et une dépression respiratoire est également décrite dans la rubrique 4.4. Aucune nouvelle formulation n'est proposée pour la rubrique 4.4.

L'utilisation concomitante de <produit> avec 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 la liste à puce existante dans la rubrique « Autres médicaments et < nom du produit > » (par exemple, sous « Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament » (ou équivalent) ou « Le risque de survenue d'effets indésirables augmente si vous prenez » (ou équivalent)).

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 des problèmes nerveux (douleurs neuropathiques)**

b. Dysfonction du sphincter d'Oddi et affections hépatobiliaires

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

La mise en garde suivante doit être ajoutée :

La formulation existante pour la mise en garde correspondante devra être remplacée par le texte suivant, en gras et souligné, comme il convient.

Affections hépatobiliaires

La codéine peut causer une dysfonction et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant ainsi le risque de symptômes liés aux voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la codéine/paracétamol doit être administrée avec prudence 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 hépatobiliaires » avec une « fréquence indéterminée » :

Si l'effet indésirable « dysfonction du sphincter d'Oddi » est déjà mentionné dans la rubrique 4.8 avec une autre fréquence, la fréquence existante devra être conservée.

Dysfonction du sphincter d'Oddi

Notice

- Rubrique 2

La formulation existante pour la mise en garde correspondante devra être remplacée par le texte suivant, en gras et souligné, comme il convient.

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 éventuels :

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

Problème affectant une valve dans les intestins (dysfonction du sphincter d'Oddi)

c. Hyperalgésie

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Si une formulation comparable n'a pas déjà été adoptée, les mises à jour suivantes des informations sur le produit sont recommandées pour les médicaments contenant une association de codéine/paracétamol :

Comme pour d'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 réévaluation du traitement peuvent être indiquées.

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant <la prise> <l'utilisation> de <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.**

d. Troubles respiratoires liés au sommeil, dont apnées centrales du sommeil

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

La mise en garde suivante doit être ajoutée :

Le texte ci-dessous devra être inclus séparément, indépendamment des informations déjà présentes concernant la dépression respiratoire sous « Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés ».

Les opioïdes peuvent entraîner des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. La consommation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière dose-dépendante. Chez les patients atteints d'une 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 causer des troubles respiratoires 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 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.

e. Trouble de l'usage d'opioïdes (TUO)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.2

Mode d'administration

...

Objectifs et arrêt du traitement

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 lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent être en contact fréquent

afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt et 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 pour éviter les 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

Si le texte existant mentionne une durée d'utilisation maximale, la formulation suivante devra être ajoutée à ce texte, plutôt que de le remplacer.

La durée du traitement doit être aussi courte que possible et, si la douleur n'est pas efficacement soulagée, il doit être conseillé aux patients/aidants de demander l'avis d'un médecin.

- Rubrique 4.4

La mise en garde existante devra être modifiée comme suit (la formulation existante pour la mise en garde correspondante devra être remplacée par le paragraphe suivant, comme il convient) :

Tolérance 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 se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit]. L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner un TUO. L'augmentation de la dose 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 du patient. 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 la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles 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 symptômes du TUO. En cas d'apparition de ces signes, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

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 devra être ajouté sous le tableau ou le résumé descriptif des effets indésirables :

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut conduire à 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

La formulation existante pour la mise en garde correspondante devra être remplacée par le texte suivant, en gras et souligné, comme il convient.

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance et addiction

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

L'utilisation répétée d'opioïdes peut entraîner une diminution de l'efficacité du médicament (vous vous y habituez, c'est ce qu'on appelle la tolérance). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut également entraîner une dépendance, un abus et une addiction, ce qui peut aboutir à un surdosage potentiellement mortel. Le risque de survenue de ces effets indésirables peut augmenter avec une dose plus élevée et une durée d'utilisation plus longue.

La dépendance ou l'addiction peuvent 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 important de dépendance ou d'addiction à [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 ») ;**
- **vous êtes fumeur ;**
- **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], il pourrait s'agir d'un signe que vous avez développé une dépendance ou une addiction :

- **vous avez besoin de prendre ce médicament pendant une durée plus longue que 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 prenez à nouveau (« symptômes 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]

<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.>

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] »).

Si le texte existant mentionne une durée d'utilisation maximale, la formulation suivante devra être ajoutée à ce texte, plutôt que de le remplacer.

[Nom du produit] doit être utilisé pendant la durée la plus courte nécessaire pour soulager les symptômes. Si la douleur n'est pas soulagée efficacement pendant la prise du médicament, vous devez demander conseil à un médecin.

f. Exposition accidentelle et conservation dans un espace de stockage sûr et sécurisé

Notice

- Rubrique 5

Où conserver <nom du produit>

[...]

Les informations suivantes devront être ajoutées. Si le texte existant mentionne des recommandations concernant la conservation (température ou conservation sous clé, par exemple), ajouter le nouveau texte directement au-dessus ou en dessous des informations existantes, comme il convient.

Conservez ce médicament dans un espace de stockage 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.

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 novembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	28 décembre 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) :	26 février 2026