

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR concernant le dextkétoprofène / le tramadol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des rapports de cas post-commercialisation disponibles pour le mono-composant (tramadol) et des données de la littérature sur le risque de dépendance/toxicomanie, et compte tenu des mises en garde existantes dans d'autres informations sur les produits contenant des opioïdes, le LMS considère qu'une mise à jour des articles 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP est justifiée pour renforcer l'avertissement du risque de dépendance/toxicomanie en ajoutant les conséquences négatives du **TUO** ainsi que les facteurs de risques identifiés conformément aux textes déjà implémentés pour les autres opioïdes (*hydromorphone* PSUSA/00001686/202411, *tapentadol* PSUSA/00002849/202411, codéine/ibuprofène PSUSA/00000850/202312, diamorphine PSUSA/00001028/202411, buprénorphine EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309). Une mise à jour de la rubrique 5 de la notice est justifiée pour mettre à jour/clarifier les conditions de conservation conformément au PSUSA précédent du tramadol (procédure n° : PSUSA/00003002/202306).

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

De plus, compte tenu des données disponibles pour le mono-composant (dextkétoprofène) sur le **Syndrome de Kounis** et sur l'**érythème pigmenté fixe** à partir de la littérature et des cas issus de la notification spontanée, le PRAC a conclu de modifier les informations des produits contenant du dextkétoprofène (Procédure n° : PSUSA/00000997/202410).

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 l'/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au dextkétoprofène / au tramadol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le dextkétoprofène / le tramadol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de l'/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~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.2

Mode d'administration

...

Objectifs du traitement et arrêt

Avant l'initiation d'un traitement avec [nom du produit], une stratégie thérapeutique comprenant la durée et l'objectif du traitement, et un plan pour la fin du traitement, doit être définie en accord 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 pour évaluer la nécessité de continuer le traitement, d'envisager l'arrêt et d'ajuster les doses si nécessaire. Quand un patient n'a plus besoin d'un traitement avec du [nom du produit], il peut être envisagé de baisser les doses progressivement pour prévenir 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).

- Section 4.4

L'avertissement doit être modifié comme suit (le libellé existant du sujet concerné devrait être remplacé, le cas échéant, par le paragraphe suivant) :

Tolérance et Troubles liés à l'Usage d'Opioïdes (abus et dépendance)

Tolérance, dépendance physique et psychologique, et trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer suite à l'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit]. Une dose plus élevée et une durée plus longue d'un traitement avec des 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 augmente chez les patients des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de trouble liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou les patients avec des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'initiation du traitement avec [nom du produit] et pendant le traitement, l'objectif du traitement et le plan d'arrêt du traitement doivent être définis en accord avec le patient (voir section 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient devra aussi être informé des risques et symptômes d'un TUO. En cas d'apparition de ces signes, le patient doit être invité à contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe de recherche compulsive de médicaments (ex. demandes de renouvellement prématurées de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (comme les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires

(...)

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités avec du dexkétoprofène. Le syndrome de Kounis a été défini comme l'apparition de symptômes cardiovasculaires, secondaire à une réaction allergique ou hypersensible, associée à une constriction des artères coronaires et qui peut provoquer un infarctus du myocarde.

- Section 4.5

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des sédatifs tels que des **gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)**, des benzodiazépines ou des médicaments associés pourrait entraîner une dépression respiratoire, **une hypotension, une sédation profonde**, un coma et **ou** le décès, à cause de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante devrait être limitée (voir la rubrique 4.4).

- Section 4.8

*Les informations suivantes doivent être ajoutées sous le tableau des effets indésirables, dans la sous-rubrique c. **Description d'effets indésirables sélectionnés***

Dépendance aux médicaments

L'administration répétée de [nom du produit] peut conduire à la dépendance médicamenteuse, même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risques individuels du patient, de la posologie et la durée de traitement aux opioïdes (voir la section 4.4).

L'/les effet/s indésirables suivant/s doit/doivent être ajouté/s dans les SOC Affections cardiaques avec une fréquence indéterminée :

Syndrome de Kounis

L'/les effet/s indésirables suivant/s doit/doivent être ajouté/s dans les SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec une fréquence indéterminée :

Érythème pigmenté fixe

Notice

- Section 2

Le libellé actuel du sujet concerné devrait être remplacé par le texte suivant, surligné en gras et souligné le cas échéant.

Avertissements et précautions

Une mise en garde encadrée doit être ajoutée directement sous le sous-titre « Tolérance, dépendance et addiction », comme suit :

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient du tramadol, qui est un médicament opioïde. Il peut provoquer une dépendance et/ou une addiction.

Ce médicament contient du tramadol qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'opioïdes pourrait rendre le médicament moins efficace (vous vous y habituez, ce que l'on appelle la tolérance aux médicaments). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut également entraîner une dépendance, un abus et une addiction, ce qui peut entraîner un surdosage potentiellement mortel. Le risque de ces effets secondaires 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 devenir dépendant ou une addict au [nom du produit] si :

- Vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant de l'alcool, de médicaments prescrits sur ordonnance ou de substances illicites (« addiction ») ;

- Vous êtes fumeur.

- Vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité 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 être le signe d'une dépendance ou d'une addiction :

- Vous avez besoin de prendre le médicament plus longtemps que la durée qui a été prescrite par le médecin.

- Vous avez besoin de prendre plus que la dose recommandée.

- Vous pourriez avoir l'impression que vous avez besoin de continuer à prendre votre médicament, même s'il ne vous aide pas à soulager votre douleur.

- Vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles qui vous ont été prescrites, par exemple, « pour rester calmer » ou « pour vous aider à dormir ».

- Vous avez tenté à plusieurs reprises et sans succès d'arrêter d'utiliser le médicament ou de contrôler son utilisation

- Lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal et vous vous sentez mieux une fois que 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 où il est approprié d'arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité (voir la section 3, Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]).

Syndrome de Kounis

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

Des signes d'une réaction allergique à ce médicament, incluant des problèmes respiratoires, un gonflement du visage et de la région du cou (angioœdème – œdème de Quincke), des douleurs à la poitrine, ont été rapportés avec le dexkétoprofène. Arrêtez immédiatement de prendre [nom du produit] et contactez immédiatement votre médecin ou les urgences médicales, si vous remarquez l'un de ces signes.

À ajouter à une liste à puces existante dans la section « Autres médicaments et < nom du produit > » (ex. 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 secondaires augmente si vous prenez » (ou similaire).)

- Gabapentine ou prégabaline pour traiter l'épilepsie ou la douleur due à des problèmes nerveux (douleur neuropathique)

- Section 3

Comment prendre [nom du produit] ?

<Toujours <prendre> <administrer> ce médicament exactement comme votre médecin <ou pharmacien> vous l'a conseillé. Vérifiez auprès de votre <médecin > <ou> <pharmacien> si vous n'êtes pas sûr(e).>

Avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de [nom du produit], du moment et de la durée de prise, quand vous devez contacter votre médecin et quand vous devez l'arrêter (voir également, Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]).

- Section 4

Arrêtez de prendre <nom du produit> et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

Indéterminée (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles)

Des douleurs à la poitrine, qui peuvent être un signe d'une réaction allergique potentiellement grave, appelée syndrome de Kounis.

Érythème pigmenté fixe

Indéterminée : la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles

Une réaction allergique cutanée, connue comme érythème pigmenté fixe, qui peut inclure des plaques rondes ou ovales de rougeur et un gonflement de la peau, des cloques, et des démangeaisons. Un brunissement de la peau dans les zones affectées, qui peut persister après la guérison, peut aussi survenir. En général, l'érythème pigmenté fixe réapparaît au/x même/s endroit /s si le médicament est repris.

- Section 5.

À ajouter en dessous de la phrase « garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. » :

Conservez ce médicament dans un espace de stockage sûr et sécurisé, où les autres personnes n'y auront pas accès. Il peut causer des dommages graves et être mortel pour les personnes lorsqu'il n'a pas été prescrit pour elles.

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 septembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	2 Novembre 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) :	1er Janvier 2026