

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 le piritramide, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

1) Trouble de l'usage d'opioïdes (TUO)

Au vu des données disponibles sur le risque d'abus médicamenteux et de dépendance (troubles liés à l'utilisation d'opioïdes) issues de la littérature et des rapports spontanés et en tenant compte des mises en garde existantes dans d'autres informations sur les produits contenant des opioïdes, le PRAC considère qu'une mise à jour du RCP est justifiée pour renforcer l'étiquetage sur le risque de dépendance médicamenteuse/d'abus médicamenteux et fournir des informations supplémentaires concernant le **trouble de l'usage d'opioïdes (TUO)** aux prescripteurs et aux patients. Le PRAC considère que les informations sur les produits contenant du piritramide doivent être modifiées en conséquence.

2) Interactions avec les gabapentinoïdes

Au vu des données de la littérature disponibles sur l'interaction entre les opioïdes et les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) et en tenant compte des mises en garde existantes dans d'autres informations sur les produits contenant des opioïdes, le PRAC considère qu'une relation de causalité est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit doivent être modifiées en conséquence.

3) Informations sur l'allaitement

Au vu des données disponibles de la littérature sur la détection du piritramide dans le colostrum. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit doivent être modifiées en conséquence pour inclure les dernières conclusions.

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 au piritramide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du piritramide 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~~)

1) Trouble de l'usage d'opioïdes (TUO)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.2
Mode d'administration

...

Objectifs du traitement et arrêt

Avant d'instaurer un traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan de fin de traitement, doivent être définie en accord avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, il doit y avoir des contacts fréquents entre le médecin et le patient pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, envisager l'interruption et ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par [nom du produit], il peut être envisagé de diminuer progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance et 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 (la formulation existante de l'avertissement concerné doit être remplacée par le paragraphe suivant, le cas échéant) :

Trouble lié à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent se développer lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit].

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue de traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou la mésusage intentionnel de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles de la consommation de substances (y compris les troubles liés à l'alcoolisme), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents d'autres troubles mentaux (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant d'instaurer un 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. Si ces signes surviennent, il convient de conseiller aux patients de contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportement d'addiction de médicaments (par ex. demandes de renouvellement trop précoces). Cela inclut l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste addictologue doit être envisagée.

- Rubrique 4.8
Si les EIM « tolérance » sont déjà inclus dans la rubrique 4.8 à une autre fréquence, la fréquence

existante doit être maintenue.

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration à une fréquence « inconnue » :

Tolérance

Les informations suivantes doivent être ajoutées dans la sous-rubrique c. Description de certains effets indésirables :

Tolérance

Une tolérance peut se développer en cas d'utilisation répétée.

Pharmacodépendance (dépendance aux médicaments)

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

Notice

La formulation existante de l'avertissement concerné doit être remplacée par le texte suivant surligné en gras et souligné comme il convient.

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

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance et addiction

<u>Ce médicament contient du piritramide, un médicament opioïde. Cela peut entraîner 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 tolérance). 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 de ne plus contrôler la quantité de médicament que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez le prendre.

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

- vous ou toute personne de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant(e) à l'alcool, aux médicaments prescrits sur ordonnance ou aux substances illicites (« addiction »).

- vous fumez.

- 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 pendant que vous prenez [nom du produit], cela pourrait être un signe que vous avez développé une dépendance ou une addiction :

- Vous avez besoin de prendre le médicament plus longtemps que recommandé par votre médecin

- Vous avez besoin de prendre une dose plus importante que la dose recommandée

- Vous pourriez avoir l'impression de devoir continuer à prendre le médicament, même s' il n'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 calme » ou « pour vous aider à vous 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 ne vous sentez pas bien et vous vous sentez mieux après avoir repris à nouveau le médicament (« symptômes de sevrage »)

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

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 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], quand et combien de temps vous devez le prendre, quand vous devez contacter votre médecin et quand vous devez l'arrêter (voir également, Si vous arrêtez de prendre [nom du produit], dans cette rubrique).

2) Interactions avec les gabapentinoïdes

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Dépresseurs du système nerveux central (SNC) : les dépresseurs du SNC, tels que les barbituriques, les benzodiazépines, les neuroleptiques, les dérivés de la phénothiazine, les anesthésiques généraux et d'autres hypnotiques non sélectifs et dépresseurs non sélectifs du SNC (par ex., l'alcool), peuvent potentialiser l'effet dépresseur respiratoire des opioïdes (et également celui du Dipidolor) par différents mécanismes. Si les patients ont reçu ces dépresseurs du SNC, la dose de Dipidolor devra être réduite. Son utilisation concomitante avec le Dipidolor, en particulier chez les patients respirant spontanément, peut augmenter le risque de détresse respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. **L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage en opioïdes, de détresse respiratoire et de décès.**

Après l'administration de Dipidolor, les doses d'autres dépresseurs du SNC doivent être diminuées jusqu'à obtenir la dose efficace la plus faible possible. Cela est particulièrement important après une intervention chirurgicale, car une analgésie profonde est associée à une détresse respiratoire marquée qui peut persister ou réapparaître pendant la période postopératoire. Pendant cette période, l'administration d'un dépresseur du SNC, tel qu'une benzodiazépine, pourrait augmenter de manière disproportionnée le risque de détresse respiratoire.

Notice

- Rubrique 2

<Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.>

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, la douleur neuropathique ou l'anxiété (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de détresse respiratoire et peut mettre en jeu le pronostic vital.

3) Informations sur l'allaitement

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Le texte suivant (en gras) est proposé pour être ajouté au paragraphe sur l'allaitement dans la rubrique 4.6.

Le piritramide a été identifié dans le colostrum des femmes recevant un traitement par piritramide, bien qu'à un faible niveau. On ne sait pas si le piritramide est excrété dans le lait maternel. Cependant, comme d'autres opioïdes sont connus pour passer dans le lait maternel, un risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le Dipidolor, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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 décembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	25 janvier 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) :	26 mars 2026