

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 aux PSUR concernant paracétamol/tramadol, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des rapports de cas post-commercialisation disponibles 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 (notamment le tramadol, l'un des composés de cette combinaison), une mise à jour des articles 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP sont justifiés pour renforcer l'avertissement du risque de dépendance et de toxicomanie en ajoutant les conséquences négatives du trouble lié à la consommation d'opioïdes ainsi que les facteurs de risques identifiés conformément aux textes déjà implémentés pour les autres opioïdes.

Compte tenu des données de 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, une mise à jour de la section 4.5 du RCP est justifiée pour décrire les interactions avec les gabapentinoïdes.

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 paracétamol/tramadol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant le paracétamol/tramadol est inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de l'autorisation 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) Mise à jour pour renforcer les mises en garde sur le risque de dépendance/toxicomanie ;

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 défini 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 tramadol, 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 modifiée comme suit (le libellé existant de l'avertissement 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) est également appelé dépendance aux opioïdes peuvent se développer suite à l'administration répétée d'opioïdes tel que [nom du produit]. L'administration répétée de [nom du produit] peuvent conduire à un TUO. 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 avec un historique personnel ou familial (parents ou frères et sœurs) de trouble de la consommation de substance (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs ou les patients avec des antécédents d'autres troubles mentaux (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 de TUO. En cas d'apparition de ces signes, le patient doit être invité à contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés pour déceler les signes de comportement d'addiction de médicaments (ex. demandes de renouvellement prématurée). Cela comprend l'analyse des opioïdes concomitants et des médicaments psycho-actifs (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée.

- Section 4.8

Le paragraphe suivant devrait être ajouté sous le tableau ou la description résumant les effets secondaires ci-dessous :

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, dosage et durée de traitement aux opioïdes (voir la section 4.4).

Notice

- Section 2

Le libellé actuel de l'avertissement concerné devrait être remplacé par le texte suivant, surligné en gras et souligné le cas échéant.

Avertissements et précautions

Tolérance, dépendance, et addiction

Ce médicament contient du tramadol qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'analgésiques opioïdes peut 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 développer une dépendance ou une addiction 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 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 été traité 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 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 une dose supérieure à la dose recommandée.**
- **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]).

- Section 3.

<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.>

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 la section 2).

- Section 5.

A ajouter en dessous de la phrase "garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants." :

Conservez ce médicament dans un endroit 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 eux.

2) Mettre à jour pour ajouter les interactions avec les gabapentinoïdes ;

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.5

Une interaction devrait être ajoutée comme suit. Si un libellé identique est déjà inclus dans la section 4.5 du RCP comme suit : « L'utilisation concomitante de < produit > avec [...] peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort. », le nouveau texte proposé (c.-à-d. « 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 section 4.5 du SMPC, la nouvelle phrase proposée peut être ajoutée directement après tout libellé existant sur l'interaction avec d'autres médicaments à action centrale qui pourrait entraîner une potentialisation des effets du SNC (p. ex., directement après « En cas d'utilisation concomitante de < produit > et d'autres drogues à action centrale, y compris l'alcool, il faut tenir compte de la potentialisation des effets du SNC (voir la section 4.8). »)

L'utilisation concomitante de tramadol/paracétamol avec d'autres dépresseurs du système nerveux central [...] et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès.

Notice

- Section 2.

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).)

Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicament

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

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 Mars 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	05/05/2024
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):	04/07/2024