

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 fentanyl (patchs transdermiques, solution injectable - produit autorisé en procédure nationale uniquement), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au cours de la période concernée par ce PSUR, d'importantes mises à jour de sécurité de l'information produit (IP) des patchs transdermiques de fentanyl ont eu lieu concernant le risque d'abus, de dépendance et de sevrage, dont un avertissement renforcé sur le trouble de l'utilisation d'opioïdes (TUO). Il est généralement admis que la solution injectable de fentanyl (par voie IV et IM) est destinée à un usage de courte durée et dans des cas aigus. Toutefois, compte tenu du risque de mésusage et d'abus lié au citrate de fentanyl, les titulaires d'AMM de la solution injectable de fentanyl sont également dans l'obligation d'implémenter un avertissement renforcé concernant le TUO dans la section 4.4 du RCP, et la notice doit être modifiée en conséquence.

De nombreux cas survenus dans l'Espace Economique Européen (la plupart d'entre eux non graves) ont rapporté les termes préférentiels (TP) problème d'adhérence du produit et problème d'adhérence du dispositif avec les patchs transdermiques de fentanyl. Un examen des cas de problème d'adhérence du patch ont conduit à la conclusion que les patient(e)s doivent être informé(e)s que leur douleur peut soudainement s'aggraver si leur patch n'adhère plus complètement ou s'il s'est décollé, et dans ce cas que leur patch doit être remplacé.

Sur la base des données disponibles de la littérature disponible concernant le fentanyl et les opioïdes en tant que classe, les médecins et les patient(e)s doivent être averti(e)s de l'interaction entre le fentanyl et les gabapentinoïdes, car l'utilisation concomitante de ces dépresseurs du système nerveux central (SNC) augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Dans les RCP européens de Lyrica (prégabaline) et de Neurontin (gabapentine), le risque de dépression respiratoire liée à l'utilisation concomitante des opioïdes est déjà indiqué dans la rubrique 4.4, et les informations relatives à la sécurité de cet effet additif sont également incluses dans la rubrique 4.5. Dans la version néerlandaise des RCP des produits contenant de l'oxycodone (c.-à-d. produits novateurs), à la rubrique 4.5, la prégabaline et la gabapentine sont mentionnées en tant qu'antiépileptiques pouvant causer une dépression du SNC et font l'objet d'une mise en garde en cas d'association. Une mise à jour similaire doit être publiée concernant les produits à base de fentanyl administrés par voie transmucoale.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à fentanyl (patchs transdermiques, solution injectable - produit autorisé en procédure nationale uniquement), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le fentanyl (patchs transdermiques, solution injectable - produit autorisé en procédure nationale uniquement) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant fentanyl (patchs transdermiques, solution injectable - produit autorisé en procédure nationale uniquement) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

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

Le PRAC a conclu que les IP relatives aux **patchs transdermiques de fentanyl** de tous les Titulaires d'AMM doivent être modifiées comme suit :

- mettre à jour la rubrique 4.5 du RCP pour inclure l'effet additif des gabapentinoïdes sur la dépression du SNC. La notice doit être mise à jour en conséquence.

- mettre à jour la rubrique 3 de la notice pour ajouter des informations sur le manque d'efficacité en cas de décollement du patch.

Le PRAC a conclu que les IP relatives à la **solution injectable de fentanyl** de tous les Titulaires d'AMM doivent être modifiées comme suit :

- mettre à jour la rubrique 4.4 du RCP pour inclure un avertissement concis sur le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). La notice doit être mise à jour en conséquence.

- mettre à jour la rubrique 4.5 du RCP pour inclure l'effet additif des gabapentinoïdes sur la dépression du SNC. La notice doit être mise à jour en conséquence.

Les modifications suivantes des informations produits des médicaments contenant la substance active fentanyl sont recommandées (**le nouveau texte est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré) :

Résumé des caractéristiques du produit

Demande de modifications du RCP relatif aux **patchs transdermiques de fentanyl** :

Rubrique 4.5

Médicaments à action centrale/dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool et les médicaments narcotiques dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de DUROGESIC avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (incluant les benzodiazépines et autres sédatifs/hypnotiques, opioïdes, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques sédatifs, alcool et médicaments narcotiques dépresseurs du SNC), ~~et des~~ relaxants musculo-squelettiques **et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)** peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès.

Demande de modifications du RCP relatif à la **solution injectable de fentanyl** :

- Rubrique 4.4

~~Pharmacodépendance et risque d'usage abusif~~

Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)

L'administration répétée d'opioïdes peut engendrer le développement d'une tolérance, d'une dépendance physique et d'une dépendance psychologique. ~~Les risques sont accrus chez les patients ayant des antécédents personnels d'abus de substance (y compris l'abus de drogue ou de médicament ou d'alcool, ou l'addiction aux drogues ou à l'alcool).~~

L'utilisation répétée d'opioïdes peut induire un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou un décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

- Rubrique 4.5

Les titulaires d'AMM doivent ajouter les **gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)** dans les mises en gardes actuelles des médicaments susceptibles de potentialiser l'effet des opioïdes sur la dépression respiratoire, dans la rubrique sur les interactions, par ex. :

« Les médicaments tels que les barbituriques, les benzodiazépines ou les médicaments apparentés, les neuroleptiques, les anesthésiques généraux, **les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)** et autres les dépresseurs non sélectifs du SNC (par ex., l'alcool) peuvent potentialiser les effets des opioïdes sur la dépression respiratoire. »

Notice

Demande de modifications de la notice relative aux patchs transdermiques de fentanyl :

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DUROGESIC ?

Vous devez en particulier informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- d'autres médicaments contre la douleur, par exemple d'autres anti-douleurs opioïdes (tels que : buprénorphine, nalbuphine, ou pentazocine) **et certains anti-douleurs pour traiter les douleurs neuropathiques (gabapentine et prégabaline).**
- Rubrique 3 Comment utiliser DUROGESIC ?

Si votre douleur devient plus intense

• Si votre douleur devient plus intense soudainement après l'application de votre dernier patch, il est nécessaire de vérifier votre patch. S'il n'adhère plus correctement ou s'il est décollé, remplacez-le (voir également la rubrique si un patch se détache)

- Si votre douleur devient plus intense **au fil du temps** pendant l'utilisation de ces patchs, votre médecin pourra essayer un patch à plus fort dosage ou vous prescrire des anti-douleurs supplémentaires (ou les deux).
- Si l'augmentation du dosage du patch ne vous aide pas votre douleur, votre médecin pourra décider d'arrêter l'utilisation des patchs.

Demande de modifications de la notice relative aux produits de fentanyl en solution injectable :

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [produit de fentanyl en solution injectable] ?

Avertissements et précautions

Supprimez cet avertissement (ou tout avertissement similaire) si présent :

~~Informez votre médecin si vous avez déjà abusé d'opioïdes, d'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de substances illicites, ou si vous en avez déjà été dépendant(e).~~

Supprimez cet avertissement (ou tout avertissement similaire) si présent : ~~L'utilisation répétée du produit est susceptible de diminuer l'efficacité du médicament (vous vous y habituez) ou d'entraîner une dépendance.~~

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser [produit de fentanyl en solution injectable] si :

[...]

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

- Vous fumez.

- Vous avez déjà eu des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour une autre pathologie psychiatrique.

[...]

L'utilisation répétée et prolongée d'analgésiques opioïdes est susceptible de diminuer l'efficacité du médicament (vous vous y habituez). Cela peut également conduire à une dépendance et un abus pouvant entraîner un surdosage engageant le pronostic vital. Si vous craignez de devenir dépendant(e) du [produit à base de fentanyl], il est important que vous consultiez votre médecin.

Vous devez en particulier informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- **Certains médicaments contre les douleurs neuropathiques (gabapentine et prégabaline).**

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 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	31/01/2022
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):	31/03/2022