

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 sur les PSUR relatifs à la substance active tapentadol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Crises épileptiques/épilepsie/convulsions

Au regard du risque de crises épileptiques, il est noté que sur 156 notifications spontanées reçues en cumulatif, 72 concernaient la co-administration d'au moins un médicament connu pour abaisser le seuil épileptogène, incluant des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et des antidépresseurs tricycliques. En outre, dans 25 cas, les patients présentaient des antécédents de convulsions, de crises épileptiques ou d'épilepsie. Le PRAC considère que les informations concernant le risque des patients traités par d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène et des patients souffrant d'épilepsie doivent être intégrées aux rubriques 4.4 et 4.5 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités contenant du tapentadol, conformément aux informations produit des médicaments contenant du tramadol.

Syndrome sérotoninergique

Le PRAC a reconnu que le risque de syndrome sérotoninergique était déjà mentionné dans la rubrique 4.5 du RCP sous la forme d'un libellé indiquant que des cas de syndromes sérotoninergiques ont été rapportés dans des cas isolés, et pour lesquels une relation temporelle a été observée avec l'utilisation de tapentadol en association avec d'autres médicaments. Cependant, en cumulatif, le nombre de cas est élevé (191) ; un traitement concomitant connu pour induire un syndrome sérotoninergique étant rapporté dans la majorité des cas (148/191). Compte tenu du nombre élevé de cas en cumulatif, le PRAC considère que le libellé actuel est trompeur et doit être modifié.

De plus, le PRAC a considéré que le laboratoire devait remplacer les symptômes du syndrome sérotoninergique actuellement cités dans les informations sur le produit par un libellé intégrant les critères de Hunter, conformément au RCP du tramadol. Les critères de Hunter sont validés à l'échelle internationale pour l'évaluation des cas potentiels de syndrome sérotoninergique, et que les symptômes actuellement mentionnés dans le RCP sont moins spécifiques. En outre, d'autres médicaments sérotoninergiques, autres que les ISRS recensés comme médicaments concomitants dans les notifications spontanées, doivent être ajoutés à la rubrique 4.5 du RCP, incluant les IRSN et les antidépresseurs tricycliques.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du tapentadol 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 l'État membre concerné et le(s) demandeur(s)/titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché tiennent dûment compte de cet avis.

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 du Résumé des Caractéristiques du Produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Epilepsies

<MARQUE> n'a pas été étudié de façon systématique chez les patients ayant des troubles épileptiques et ces patients ont été exclus des essais cliniques. Cependant, comme les autres antalgiques agonistes des récepteurs μ -opioïdes, <MARQUE> doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques ou dans des situations à risque de crise d'épilepsie. **Le <MARQUE> peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).**

- Rubrique 4.5

<MARQUE> peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

~~Dans quelques cas isolés, un~~ **Des cas de** syndrome sérotoninergique a **ont** été rapportés lors de l'utilisation thérapeutique de tapentadol en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), **les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques.** ~~Le~~ syndrome sérotoninergique se manifeste, entre autres, par une confusion, agitation, fièvre, sueur, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée. **La présence d'un syndrome sérotoninergique est probable si l'un des symptômes suivants est observé:**

• Clonus spontané,

• Clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse,

• Tremblement et hyperréflexie,

• Hypertonie, température corporelle > 38°C et clonus inductible ou oculaire.

L'arrêt des substances sérotoninergiques permet habituellement d'obtenir une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

Notice

Rubrique 2

Avertissements et précautions

<Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser <MARQUE>:>

- **Si vous êtes susceptible de souffrir d'épilepsie ou de convulsions, ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour augmenter le risque de crises épileptiques, car le risque de convulsions pourrait augmenter.**

Autres médicaments et X

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

Le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments qui peuvent provoquer des convulsions, tels que certains antidépresseurs ou antipsychotiques. Le risque d'avoir une crise épileptique peut augmenter si vous prenez <MARQUE> en même temps. Votre médecin vous indiquera si <MARQUE> peut vous convenir.

Si vous prenez un médicament qui influe sur les niveaux de sérotonine (tels que certains médicaments pour traiter la dépression), consultez votre médecin avant de prendre <MARQUE>, car des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés. Le syndrome sérotoninergique est rare mais peut menacer le pronostic vital. Les symptômes incluent ~~confusion, l'agitation, la fièvre, la transpiration, des mouvements des membres et des yeux qui manquent de coordination, des contractions musculaires incontrôlables, un myoclonus et de la diarrhée~~ **du contractions rythmiques involontaires des muscles, dont les muscles qui contrôlent les mouvements oculaires, l'agitation, une transpiration excessive, tremblements, une exagération des réflexes, une augmentation de la tension musculaire et une température corporelle supérieur à 38°C.** En cas de survenue, demandez conseil à votre médecin

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Juillet 2018 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	8 Septembre 2018
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):	7 Novembre 2018