

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 tréprostinil, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

L'apparition de douleurs des extrémités est un effet indésirable connu associé au mode d'action d'autres prostanoïdes. Plusieurs études publiées dans la littérature ont suggéré un lien entre l'utilisation du tréprostinil et la survenue de cet effet. D'après les données disponibles, plusieurs cas ont été rapportés avec le tréprostinil depuis sa commercialisation. De plus, dans les études cliniques contrôlées, les douleurs des extrémités ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant du tréprostinil que dans le groupe placebo. Par conséquent, au vu des données présentées, le PRAC considère que l'effet « douleur des extrémités » doit être mentionné dans l'information produit en tant qu'effet indésirable fréquent.

L'insuffisance cardiaque à haut débit a été reconnue comme un effet indésirable dose-dépendant des analogues de la prostacycline. Les données de la littérature suggèrent qu'un taux excessif de prostacycline dans l'hypertension pulmonaire persistante pouvait entraîner une augmentation du débit cardiaque. L'évaluation des données a révélé que des cas d'insuffisance cardiaque à haut débit ont été rapportés avec le tréprostinil. Dans tous les cas, la dose de tréprostinil a dû être réduite suite à la survenue de cet effet. Pour deux d'entre eux, cet effet a disparu/ s'est amélioré avec la diminution de la dose. L'évolution n'ayant pas été rapportée dans les autres cas, il n'a pas été possible d'évaluer l'éventuel lien de causalité, ni d'exclure le rôle du tréprostinil. Dans plusieurs cas, aucune étiologie alternative claire d'insuffisance cardiaque à haut débit n'a été rapportée. Au vu des données disponibles, le PRAC considère que l'effet « insuffisance cardiaque à haut débit » doit être mentionné dans l'information produit en tant qu'effet indésirable de fréquence inconnue.

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 au tréprostinil, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le tréprostinil 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 modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le tréprostinil 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 aux Etats Membres concernés et aux demandeurs/ titulaires d'autorisation de mise sur le marché de prendre en considération 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 des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de système d'organe (CSO) Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et osseuses, avec une survenue **fréquente** :
Douleur aux extrémités

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de système d'organe (CSO) Troubles cardiaques, avec une fréquence **indéterminée** :
Insuffisance cardiaque à haut débit
Notice

- Section 4 Effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés comme effets indésirables fréquents :
Douleur aux jambes et/ou bras

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés comme effets indésirables de fréquence inconnue :
L'augmentation du travail du cœur pour pomper le sang peut entraîner essoufflement, fatigue, œdèmes des jambes et de l'abdomen en raison d'une accumulation de liquide, toux persistante.

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 Juin 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11 Août 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):	10 Octobre 2018