

Annexe III

Modifications apportées aux informations sur le produit

Remarque :

Les modifications apportées aux rubriques concernées des informations sur le produit ont été effectuées à la suite de la procédure de consultation.

Les informations sur le produit pourront être mises à jour ultérieurement par les autorités compétentes de l'État membre, en collaboration avec l'État membre de référence, si nécessaire, conformément aux procédures stipulées au chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

Modifications apportées aux informations sur le produit

Pour tous les produits listés à l'Annexe I, les informations sur le produit doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression de texte) afin de refléter les formulations acceptées mentionnées ci-dessous.

A. Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

([Pour tous les produits listés à l'Annexe I] toutes les informations existantes sur le développement d'inhibiteurs doivent être remplacées par celles qui suivent.)

« Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII. »

(...)

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

([Pour tous les produits listés à l'Annexe I] la formulation doit être modifiée par celle qui suit.)
toutes les informations existantes au sujet du développement d'inhibiteurs doivent être remplacées par celles qui suivent.)

(Toute référence aux études sur le développement d'inhibiteurs auprès des PUP et PPT à la rubrique 4.8 du RCP doit être supprimée.)

« Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec <nom du produit>, <voir rubrique 5.1>. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Liste tabulée des effets indésirables

- Pour les produits pour lesquels une étude menée auprès des PUP est requise, mais dont les résultats ne sont pas encore disponibles (c'est-à-dire les produits dont l'utilisation n'est pas autorisée chez les PUP et pour lesquels la rubrique 4.2 contient l'énoncé suivant au sujet des PUP (« <Patients non traités précédemment. L'innocuité et l'efficacité de {Nom (de fantaisie)} n'ont pas encore été établies chez les patients précédemment traités. Aucune donnée n'est disponible. > »), toutes les informations existantes au sujet du développement d'inhibiteurs doivent être remplacées par celles qui suivent :

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT) *

- Pour les produits restants (ceux dont l'utilisation est autorisée chez les PPT), toutes les informations existantes sur le développement d'inhibiteurs doivent être remplacées par celles qui suivent :

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)* Très fréquent (PUP)*

- Cette note de bas de page et la définition des acronymes doivent être ajoutées au bas du tableau :

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités, PUP = patients non traités précédemment (previously-untreated patients). »

(....)

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

(Selon les recommandations du PRAC, le texte présent à la rubrique 5.1 du RCP au sujet de l'incidence du développement d'inhibiteurs pour **Recombinate** doit être supprimé.)

Recombinate :

Développement d'inhibiteurs

Le risque de développement d'inhibiteur est corrélé au temps d'exposition du patient au facteur VIII anti-hémophilique, le risque étant plus important au cours des 20 premiers jours d'exposition. L'incidence des anticorps rapportée chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, à haut risque de développer un inhibiteur (c'est-à-dire patients non préalablement traités) est de 31 % pour Recombinate, ce taux se situe dans les limites des valeurs rapportées pour le facteur anti-hémophilique d'origine plasmatique.

Dans l'étude clinique portant sur des patients préalablement traités, aucun des 71 patients n'a développé d'inhibiteurs de novo à l'encontre du facteur VIII. En revanche, 22 patients non préalablement traités sur 72 évaluables en per protocol et traités par Recombinate, ont développé un inhibiteur contre le facteur VIII et la fréquence ci-dessus était basée sur les données observées chez

les patients non préalablement traités. Sur les 22 patients, 10 présentaient un titre d'inhibiteurs élevé (≥ 5 unités bethesda) et 12 présentaient un titre d'inhibiteurs faible (< 5 unités bethesda).

B. Notice

([Pour tous les produits listés à l'Annexe I] le texte suivant doit être ajouté ou être inséré à la place du texte existant.)

Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X

([Pour tous les produits listés à l'Annexe I] la formulation doit être modifiée par celle qui suit.)

« L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec <nom du produit>, informez-en immédiatement votre médecin. »

(...)

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels ?

- **([Pour les produits listés à l'Annexe I pour lesquels la fréquence des effets indésirables chez les PUP a été ajoutée à la rubrique 4.8 du RCP] le texte doit être reformulé de la manière suivante :]**

« Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin. »

(...)

- **([Pour les produits listés à l'Annexe I pour lesquels la fréquence des effets indésirables chez les PUP n'a pas été ajoutée à la rubrique 4.8 du RCP] le texte doit être reformulé de la manière suivante :]**

« Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin. »

(...)