Annexe III

Amendements à apporter aux résumés des caractéristiques du produit et aux notices

Remarque :

Ce résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont le résultat d'une procédure d'arbitrage.

L'information produit pourra ensuite être mise à jour par les autorités compétentes des États membres, en relation avec l'État membre de référence, si nécessaire, conformément aux procédures fixées dans le chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

A.Médicaments de formulation orale et suppositoires

[Les indications obstétricales de toutes les formulations orales et les suppositoires (voir annexe I) doivent être supprimées de leur information produit.

En outre, toute référence aux indications obstétricales dans toutes les autres sections de l'information produit, par exemple dans la section 4.2 "Posologie et mode d'administration" du Résumé des Caractéristiques du produit, ainsi que toute référence aux indications obstétricales dans la notice doivent être enlevées]

B.Médicaments à usage parentéral pour indications obstétricales

[L'information produit existante sera modifiée (l'insertion, le remplacement ou la suppression du texte comme approprié) afin de refléter le libellé approuvé comme mentionné ci-dessous]

I. Résumé des caractéristiques du produit

4.1. Indications thérapeutiques

[Les indications obstétricales approuvées actuellement doivent être supprimées et remplacées par les suivantes]

Traitement à court terme du travail prématuré sans complication

Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines de gestation chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique.

[Les indications obstétricales suivantes sont à conserver uniquement là où elles sont actuellement approuvées]

Version céphalique externe *[à conserver uniquement là où cette indication est actuellement approuvée]*

Utilisation en cas d'urgence dans des conditions spécifiques *[à conserver uniquement là où cette indication est actuellement approuvée]*

4.2. Posologie et mode d'administration

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

Traitement à court terme du travail prématuré sans complication

Le traitement par <Nom de fantaisie> doit être initié seulement par des obstétriciens/médecins expérimentés dans l'utilisation des agents tocolytiques. Il doit être mené dans des établissements pourvus d'équipements adéquats afin d'effectuer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du fœtus.

La durée de traitement ne doit pas excéder 48 heures car les données montrent que le principal effet du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement jusqu'à 48 heures ; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observée dans les essais randomisés contrôlés. Ce délai de courte durée peut être utilisé pour mettre en œuvre d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale.

<Nom de fantaisie> doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'un travail prématuré, et après un examen de la patiente pour éliminer les contre-indications à l'usage de < Nom de la substance active> (voir rubrique 4.3). Cela doit inclure une évaluation adéquate de l'état cardiovasculaire de la patiente avec une surveillance de la fonction cardiorespiratoire et un contrôle continu par ECG durant le traitement (voir rubrique 4.4).

[Les détails sur la dose et le débit de la perfusion nécessiteront d'être adaptés aux spécificités de chaque substance active, c'est à dire conservé conformément aux produits. Toute référence pour la poursuite du traitement avec un traitement d'entretien par voie orale doit être supprimée]

Mises en garde spéciales pour la perfusion : la dose permettant la suppression des contractions doit être ajustée individuellement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et des modifications de la pression artérielle, qui sont des facteurs limitants. Ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Une fréquence cardiaque maternelle maximum de 120 battements /min ne doit pas être dépassée.

Un contrôle attentif du niveau d'hydratation est essentiel pour éviter le risque d'œdème pulmonaire chez la mère (voir rubrique 4.4). Le volume de liquide dans lequel le médicament est administré doit donc être maintenu à un minimum. Un dispositif de perfusion contrôlé doit être utilisé, de préférence un pousse seringue électrique.

[...]

4.3. Contre-indications

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

<Nom de fantaisie> est contre-indiqué dans les conditions suivantes :

- toute situation avec un âge gestationnel < 22 semaines
- comme agent tocolytique chez les patientes présentant une pathologie cardiaque ischémique pré-existante ou ayant des facteurs de risque significatifs de pathologies cardiaques ischémiques.
- menace d'avortement spontané au cours du 1er et du 2ème trimestre.
- toute situation de la mère ou du fœtus dans laquelle la prolongation de la grossesse est dangereuse, par exemple, toxémie grave, infection intra-utérine, saignements vaginaux résultant d'un placenta praevia, éclampsie ou pré-éclampsie grave, décollement placentaire ou compression du cordon.
- mort fœtale in-utéro, malformation congénitale ou chromosomique létales connues.

<Nom de fantaisie> est également contre-indiqué dans les situations médicales déjà préexistantes avec lesquelles un bêta2-mimétique aurait un effet inapproprié, par exemple, l'hypertension artérielle pulmonaire et des troubles cardiaques telles que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou tout type d'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple une sténose aortique.

4.4. Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

Tocolyse

Toute décision d'initier le traitement par <Nom de fantaisie> doit être prise après un examen attentif des risques et des bénéfices du traitement.

Le traitement doit seulement être effectué dans des établissements adéquats équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé maternel et fœtal. La tocolyse avec des bêta2-mimétiques n'est pas recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4cm.

<Nom de fantaisie> doit être utilisé avec précaution dans la tocolyse et la surveillance de la fonction cardio-respiratoire et le contrôle de l'ECG doivent être effectués tout au long du traitement.

Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez la mère et, quand cela est possible/approprié, chez le fœtus :

- pression artérielle et rythme cardiaque
- ECG
- bilan électrolytique et hydrique- pour surveiller les œdèmes pulmonaires
- taux de glucose et de lactate- avec une attention particulière chez les patients diabétiques
- taux de potassium – les bêta2-mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique ce qui augmente le risque d'arythmie (voir rubrique 4.5.)

Le traitement doit être interrompu si des signes d'ischémie myocardique (comme une douleur dans la poitrine ou des modifications de l'ECG) apparaissent.

<Nom de fantaisie> ne doit pas être utilisé comme un agent tocolytique chez les patientes avec des facteurs de risque importants, ou une suspicion de toute pathologie cardiaque pré-existante (c'est-à-dire tachycardie, insuffisance cardiaque, ou maladie cardiaque valvulaire ; voir rubrique 4.3.). Lors d'un travail prématuré chez une patiente ayant une maladie cardiaque connue ou suspectée, un médecin spécialisé en cardiologie doit évaluer la pertinence du traitement avant la perfusion intraveineuse avec <Nom de fantaisie>.

Oedème pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire maternel et d'ischémie myocardique ont été rapportés pendant ou à la suite du traitement d'une menace d'accouchement prématuré par des bêta2 mimétiques ; une attention particulière doit donc être accordée à l'équilibre hydrique et à la fonction cardio-respiratoire. Les patientes ayant des facteurs de risque incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et pré-éclampsie, peuvent avoir une augmentation du risque de développement d'un œdème pulmonaire. L'administration avec un pousse seringue électrique contrairement à la perfusion IV limitera le risque de surcharge hydrique. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Pression artérielle et rythme cardiaque

Des augmentations de la fréquence cardiaque maternelle de l'ordre de 20 à 50 battements par minute accompagnent habituellement la perfusion de bêta-2 mimétiques. Le pouls maternel doit être surveillé et la nécessité de maîtriser ces augmentations par la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être évaluée au cas par cas. En général, le pouls de la mère ne doit pas dépasser un taux constant de 120 battements par minute.

La pression artérielle maternelle peut diminuer légèrement au cours de la perfusion, l'effet étant plus marqué sur la pression diastolique que sur la pression systolique. Les chutes de la pression diastolique sont habituellement de l'ordre de 10 à 20 mmHg. L'effet de la perfusion sur le rythme cardiaque du fœtus est moins marqué, mais des augmentations allant jusqu'à 20 battements par minute peuvent se produire.

Afin de minimiser le risque d'hypotension associée à un traitement tocolytique, une précaution particulière doit être prise pour éviter la compression cave en gardant le patient dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.

Diabète

L'administration des bêta2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie et le taux de lactate doivent être surveillés chez les mères atteintes de diabète et le traitement du diabète doit être ajusté en conséquence pour répondre aux besoins de la mère diabétique au cours de la tocolyse (voir rubrique 4.5).

Hyperthyroïdie

<Nom de fantaisie> doit seulement être administré avec prudence aux patients souffrant de thyrotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.

[...]

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

Anesthésiques halogénés

Du fait de l'effet antihypertenseur supplémentaire, il existe une augmentation de l'inertie utérine avec un risque d'hémorragie ; de plus, de graves troubles du rythme ventriculaire dus à une augmentation de la réactivité cardiaque, ont été signalés lors d'interaction avec les anesthésiques halogénés. Le traitement doit être interrompu dans la mesure du possible au moins 6 heures avant toute anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes systémiques sont fréquemment donnés lors du travail prématuré pour améliorer le développement des poumons du fœtus. Des cas d'œdème pulmonaire chez les femmes auxquelles il a été administré concomitamment des bêta2-mimétiques et des corticostéroïdes ont été rapportés.

Les corticostéroïdes sont connus pour augmenter la glycémie et peuvent épuiser le potassium sérique, par conséquent une administration concomitante doit être faite avec prudence avec une surveillance continue du patient en raison du risque accru d'hyperglycémie et d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.4).

Les Anti-diabétiques

L'administration de bêta 2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie, ce qui peut être interprété comme une atténuation du traitement anti-diabétique, par conséquent le traitement anti-diabétique peut avoir besoin d'être ajusté (voir rubrique 4.4).

Agents entraînant une déplétion potassique

En raison de l'effet hypokaliémiant des bêta2-mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.4).

[...]

4.8. Effets indésirables

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

Les effets indésirables les plus fréquents de <Nom de fantaisie> sont corrélés à l'activité pharmacologique bêta2-mimétique et peuvent être limités ou évités par une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques, comme la pression artérielle et le rythme cardiaque, et un ajustement approprié de la dose. Ils disparaissent normalement à l'arrêt du traitement.

Affections cardiaques

Très fréquent: *Tachycardie
Fréquent: *Palpitations, * diminution de la pression diastolique
Rare: *Arythmie cardiaque, comme par exemple fibrillation auriculaire, ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : *Hypokaliémie
Rare- *Hyperglycémie

Affections vasculaires

Fréquent: *Hypotension (voir rubrique 4.4)
Rare: *Vasodilatation périphérique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: *Œdème pulmonaire

*Ces réactions ont été rapportées en association avec l'utilisation d'un bêta2-mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (voir rubrique 4.4)

[...]

II. Notice

Rubrique 1.

QU'EST-CE QUE <Nom de fantaisie> ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Cette rubrique doit remplacer toute rubrique évoquant les indications obstétriques et doit se lire comme suit :]

- <Nom de fantaisie> est aussi utilisé chez les femmes dont le début du travail s'est déclenché de manière imprévue entre 22 et 37 semaine de gestation (travail prématuré), afin de retarder d'un court délai la délivrance du bébé. La durée de traitement de <Nom de fantaisie> ne doit pas dépasser 48 heures. Ce délai permettra à votre médecin ou votre sage-femme de prendre les mesures nécessaires pour améliorer l'état de santé de votre bébé.

Rubrique 2.

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER <Nom de fantaisie> ?

N'utilisez jamais <Nom de fantaisie> :

- si vous êtes enceinte de moins de 22 semaines.
- Si vous souffrez ou avez connaissance d'un risque de développer une maladie cardiaque ischémique (maladie caractérisée par une diminution de l'apport sanguin vers le muscle cardiaque, provoquant des symptômes tels que des douleurs thoraciques (angine)).
- Si vous avez eu une menace de fausse couche dans les deux premiers trimestres de cette grossesse
- Si vous êtes enceinte et si vous ou votre bébé présentez certaines conditions où la prolongation de la grossesse serait dangereuse (comme l'hypertension artérielle sévère, une infection de l'utérus, des saignements, le placenta qui recouvre l'orifice utérin ou se décolle, ou si votre bébé est mort in-utéro).
- Si vous souffrez d'une maladie cardiaque avec des palpitations (par exemple dysfonctionnement de la valve cardiaque) ou une maladie pulmonaire de longue date (par exemple bronchite chronique, emphysème) provoquant une augmentation de la pression artérielle dans vos poumons (hypertension pulmonaire).

Faites attention avec <Nom de fantaisie> :

Avant de recevoir votre injection, il est important de vérifier avec votre médecin ou sage-femme avant si :

- vous avez eu des problèmes lors de votre grossesse.
- si pendant la grossesse, la poche des eaux s'est rompue.
- vous avez trop de liquide dans les poumons provoquant un essoufflement (œdème pulmonaire).
- vous avez une pression artérielle élevée.
- vous êtes diabétique. Dans ce cas, vous devez faire des analyses sanguines complémentaires quand vous avez reçu <Nom de fantaisie>
- vous avez la glande thyroïde hyperactive.
- vous avez un antécédent de maladie cardiaque caractérisée par des essoufflements, palpitations ou angine de poitrine (voir la rubrique « N'utilisez jamais <Nom de fantaisie> »)

Votre médecin surveillera votre cœur et celui de votre bébé. Votre médecin peut également demander des tests sanguins pour surveiller d'éventuelles modifications de votre sang (voir rubrique 3).

Prise d'autres médicaments

Informez votre médecin, sage-femme ou pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance ou des médicaments à base de plantes. <Nom de fantaisie> peut avoir un effet sur le mode d'action de certains médicaments, et certains médicaments peuvent avoir des effets sur le mode d'action de <Nom de fantaisie>.

En particulier, informez votre médecin, sage-femme ou pharmacien si vous prenez :

- des médicaments pour des battements rapides ou irréguliers du cœur (comme la digoxine).
- d'autres bêta-bloquants (comme l'aténolol ou le propranolol), incluant les gouttes oculaires (comme le timolol).
- des dérivés de la xanthine (comme la théophylline ou l'aminophylline).
- des corticoïdes (comme la prednisolone).
- des diurétiques (comme le furosémide).
- des anti-diabétiques pour réduire le taux de sucre dans votre sang (comme l'insuline, la metformine, le glibenclamide).

Si vous devez subir une intervention chirurgicale avec une anesthésie générale, votre médecin stoppera l'administration de <Nom de fantaisie>, 6 heures avant la chirurgie, lorsque cela est possible, pour vous protéger des effets indésirables (par exemple, rythme cardiaque irrégulier ou saignement de votre utérus).

Rubrique 3

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

COMMENT UTILISER <Nom de fantaisie>?

Ne prenez jamais ce médicament par vous-même. Il doit toujours vous être administré par une personne habilitée après un examen minutieux des bénéfices de <Nom de fantaisie>, sur vous ou votre bébé par rapport aux effets indésirables éventuel pouvant survenir lors du traitement.

Pour retarder temporairement le travail prématuré

<Nom de fantaisie> sera administré par un médecin dans un lieu aux équipements adéquats pour une surveillance continue de votre santé et de celle de votre bébé durant toute l'administration. Les instructions suivantes devront être prises si nécessaire :

- Pression artérielle et battements du cœur. Votre médecin envisagera une diminution de la dose ou l'arrêt de <Nom de fantaisie>, si vos battements cardiaques dépassent 120 pulsations par minute.
- Electrocardiogramme (ECG, activité électrique de votre cœur). **Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur thoracique durant le traitement.** S'il y a des modifications à l'ECG et si vous avez une douleur thoracique, votre médecin arrêtera l'administration de <Nom de fantaisie>.
- L'équilibre entre l'eau et les sels minéraux dans votre corps. **Informez immédiatement votre médecin si vous toussiez ou vous essoufflez durant le traitement.** Si des signes indiquent qu'il y a une accumulation d'eau dans les poumons (également appelée œdème pulmonaire) (par exemple, toux ou essoufflement), votre médecin peut arrêter l'administration de <Nom de fantaisie>.
- Le niveau de sucre dans le sang et la survenue d'un pH bas du corps avec une accumulation de lactate dans le sang (également connu sous le nom d'acidose lactique).

- Le niveau de potassium dans le sang (un niveau faible de potassium peut être associé à un risque de battements de cœur irréguliers).

Rubrique 4.

[Le texte ci-dessous doit être inséré dans cette rubrique]

[...]

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Effets secondaires importants à surveiller lors d'un traitement pour un travail prématuré :

Rare (peuvent affecter moins d'une personne sur 1 000)

Douleur thoracique (due à des problèmes cardiaques comme l'angine). Si cela vous arrive, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre sage-femme.

Les effets secondaires suivants ont été également observés avec tous les bêta2-mimétiques quand ils sont utilisés pour retarder le travail prématuré.

Très fréquent (peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- Battements cardiaques rapides

Fréquent (peuvent affecter moins d'une personne sur 10)

- Battements accélérés du cœur (palpitations)
- Pression sanguine basse qui peut provoquer des étourdissements ou des vertiges.
- Niveau faible de potassium dans votre sang qui peut provoquer une faiblesse musculaire, la soif ou « des fourmillements et picotements ».

Peu fréquent (peuvent affecter moins d'une personne sur 100)

- Une accumulation d'eau dans les poumons (œdème pulmonaire) qui peut provoquer des difficultés à respirer.

Rare (peuvent affecter moins d'une personne sur 1 000)

- Battements de cœur irréguliers ou inhabituels
- Un niveau élevé de sucre (glucose) et/ou acide lactique dans votre sang
- Rougeurs du visage.