

Příloha III

Změny v informacích o přípravku

Poznámka:

Tyto změny v příslušných bodech informací o přípravku jsou výstupem z postupu přezkoumání.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány příslušným orgánem členského státu, ve spolupráci s referenčním členským státem, v souladu s postupy stanovenými v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/ES.

Změny v informacích o přípravku

U všech přípravků uvedených v příloze I se stávající informace o přípravku změni (vložením, nahrazením nebo odstraněním textu dle potřeby) tak, aby odpovídaly níže uvedenému schválenému znění.

A. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[U všech přípravků uvedených v příloze I] se mají všechny stávající informace o vzniku inhibitorů nahradit následujícím textem)

„Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilii A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravku s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.“

(...)

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

[U všech přípravků uvedených v příloze I] se má znění upravit následovně: všechny stávající informace o vzniku inhibitorů se mají nahradit následujícím textem)

(Jakýkoli odkaz na studie vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů [PUP] a dříve léčených pacientů [PTP] v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku [SPC] se má odstranit.)

„K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilii A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku <název přípravku> <viz bod 5.1>. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

- *U přípravků, u nichž je vyžadována studie s PUP, ale výsledky dosud nejsou k dispozici, (tj. přípravky neschválené pro PUP a v bodě 4.2 mají uvedeno následující informaci o PUP („<Dříve neléčení pacienti. Bezpečnost a účinnost přípravku {(smyšlený) název} u dříve*

neléčených pacientů nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. >") se mají všechny stávající informace o vzniku inhibitorů nahradit následujícím textem:

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP)*

- U zbývajících přípravků (tj. přípravků schválených pro PUP) se mají všechny stávající informace o vzniku inhibitorů nahradit následujícím textem:

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP)* Velmi časté (PUP)*

- Tato poznámka má být uvedena na konci tabulky pro použitou zkratku podle potřeby:

*Četnost vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti“

(....)

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

(V souladu s doporučením výboru PRAC se má odstranit příslušný stávající text v bodě 5.1 SPC vztahující se k četnosti inhibitorů u přípravku **Recombinate**.)

Recombinate:

Vznik inhibitorů

Riziko vzniku inhibitorů je úměrné rozsahu expozice antihemofilickému faktoru VIII a je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Zaznamenaná incidence inhibičních protilátek u pacientů s těžkou hemofilií A s vysokým rizikem vývoje inhibitorů (tj. u dosud neléčených pacientů) se ve studiích odhaduje na 31 % při použití přípravku Recombinate, což je v mezích zaznamenaných u plazmatických AHF.

V klinické studii PTP (PTP = previously treated, dříve léčení pacienti) se u žádného ze 71 subjektů nevyvinuly protilátky proti FVIII de novo, ale u 22 ze 72 PUPs hodnotitelných dle protokolu (PUP = previously untreated, dříve neléčení pacienti) léčených přípravkem Recombinate se vyvinuly protilátky proti FVIII a výše uvedená frekvence je založena na údajích PUP. Z celkem 22 bylo 10 vysokého titru (≥ 5 Bethesda jednotek) a 12 bylo nízkého titru (< 5 Bethesda jednotek).

B. Příbalová informace

[[U všech přípravků uvedených v příloze I] se mají následující části textu doplnit nebo mají nahradit stávající části textu, podle potřeby:]

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>:

[[U všech přípravků uvedených v příloze I] se má znění upravit následovně:]

„Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem <název přípravku>, ihned informujte svého lékaře.“

(...)

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky:

- *[[U přípravků uvedených v příloze I, u kterých byla v bodě 4.8 SPC uvedena četnost pro PUP] se má znění upravit následovně:]*

„U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 pacientů); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 pacientů). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.“

(...)

- *[[U přípravků uvedených v příloze I, u kterých nebyla v bodě 4.8 SPC uvedena četnost pro PUP] se má znění upravit následovně:]*

„U pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit méně často (méně než 1 ze 100 pacientů). Pokud k tomu dojde, může Váš lék přestat správně fungovat a může se u Vás objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.“

(...)