

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος

Σημείωση:

Αυτές οι τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας διαιτησίας.

Οι πληροφορίες προϊόντος μπορεί στη συνέχεια να ενημερωθούν από τις αρμόδιες αρχές του Κράτους Μέλους, σε συμφωνία με το Κράτος Μέλος αναφοράς, εάν είναι απαραίτητο, σύμφωνα με τις διαδικασίες που παρατίθενται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος

Για όλα τα προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, όπως αρμόζει) για να αντιπροσωπεύουν τη συμφωνηθείσα διατύπωση που παρέχεται παρακάτω.

A. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

(Για όλα τα προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I] όλες οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη αναστολέων θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις παρακάτω)

«Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία A. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρήση του τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μέσα στις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 ημέρες έκθεσης.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης αναστολέα (χαμηλός τίτλος) μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε άλλο προϊόν, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με περισσότερο από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης αναστολέα. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση όλων των ασθενών για εμφάνιση αναστολέων μετά από οποιαδήποτε αλλαγή προϊόντος.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους αναστολείς χαμηλού τίτλου που εμφανίζονται παροδικά ή παραμένουν μόνιμα σε χαμηλούς τίτλους να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μια δοκιμασία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ένας αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και σε αναστολείς του παράγοντα VIII.»

(....)

Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες

(Για όλα τα προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I] η διατύπωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής: όλες οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη αναστολέων θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις παρακάτω)

(Οποιαδήποτε αναφορά στις μελέτες ανάπτυξης αναστολέων σε PUPs και PTPs στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ θα πρέπει να διαγραφεί.)

«Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία A που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του <ονομασία προϊόντος>, < βλ. παράγραφο 5.1>. Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου οι αναστολείς, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

- Για προϊόντα για τα οποία απαιτείται μια μελέτη σε PUPs, αλλά δεν είναι ακόμα διαθέσιμα τα αποτελέσματα (δηλαδή προϊόντα που δεν έχουν εγκριθεί για χρήση σε PUPs και για τα οποία η παράγραφος 4.2 περιέχει την ακόλουθη δήλωση για PUPs («<Ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του { (Επινοηθείσα) ονομασία} σε ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. >»), όλες οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη αναστολέων θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις παρακάτω:

MedDRA Πρότυπη Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναστολή του παράγοντα VIII	Όχι συχνές (PTPs) *

- Για τα υπόλοιπα προϊόντα (δηλαδή προϊόντα που έχουν εγκριθεί για χρήση σε PUPs), όλες οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη αναστολέων θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις παρακάτω:

MedDRA Πρότυπη Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναστολή του παράγοντα VIII	Όχι συχνές (PTPs) * Πολύ συχνές (PUPs) *

- Αυτή η υποσημείωση θα πρέπει να εφαρμοστεί στο κάτω μέρος του πίνακα, ως χρήση του ακρωνυμίου, όπως αρμόζει:

* Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα που περιέχουν FVIII οι οποίες περιλάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, PUPs = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία»

(....)

Παράγραφος 5.1 – Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

(Σύμφωνα με τη σύσταση της PRAC, το υφιστάμενο αντίστοιχο κείμενο της παραγράφου 5.1 της ΠΧΠ που αφορά τη συχνότητα των αναστολέων για το **Recombinate** θα πρέπει να διαγραφεί.)

Recombinate:

Ανάπτυξη αναστολέων

Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με το εύρος της έκθεσης στον Antihemophilic Factor VIII, και είναι υψηλότερος μέσα στις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Η αναφερόμενη εμφάνιση ανασταλτικών αντισωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α, οι οποίοι ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων (δηλαδή ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία), εκτιμάται από μελέτες ότι αντιστοιχεί σε ποσοστό 31% για το RECOMBINATE, τιμή που βρίσκεται εντός του αναφερόμενου εύρους για τον AHF που προέρχεται από το πλάσμα.

Σε κλινικές μελέτες PTP (PTP=ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία), κανείς από τους 71 ασθενείς δεν ανέπτυξαν αντισώματα de novo κατά του FVIII, αλλά 22 από τα 723

αξιολογήσιμους ανά πρωτόκολλο PUPs (PUP = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία) οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Recombinate ανέπτυξαν αντισώματα κατά του FVIII (η παραπάνω συχνότητα βασίστηκε σε PUP δεδομένα). Από τους 22 ασθενείς οι 10 ήταν υψηλού τίτλου (≥ 5 Μονάδες Bethesda) και οι 12 ήταν χαμηλού τίτλου (< 5 Μονάδες Bethesda)

B. Φύλλο οδηγιών χρήσης

[[Για όλα τα προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I] τα παρακάτω κείμενα θα πρέπει να προστεθούν ή να αντικαταστήσουν τα υφιστάμενα κείμενα, όπως αρμόζει:]

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

[[Για όλα τα προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I] η διατύπωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:]

«Ο σχηματισμός αναστολέων (αντισωμάτων) είναι μια γνωστή επιπλοκή που μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII. Αυτοί οι αναστολείς, ειδικά σε υψηλά επίπεδα, δεν επιτρέπουν στη θεραπεία να λειτουργήσει σωστά και εσείς ή το παιδί σας θα παρακολουθείτε προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη αυτών των αναστολέων. Εάν η αιμορραγία σας ή αιμορραγία του παιδιού σας δεν ελέγχεται με το <ονομασία προϊόντος>, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.»

(...)

Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

- *[[Για προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I για τα οποία έχει εφαρμοστεί μια συχνότητα για PUPs στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ] η διατύπωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:]*

«Για παιδιά που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII, μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλέπε παράγραφο 2) πολύ συχνά (περισσότεροι από 1 στους 10 ασθενείς). Ωστόσο, για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με Παράγοντα VIII (περισσότερες από 150 ημέρες θεραπείας) ο κίνδυνος δεν είναι συχνός (λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς). Εάν συμβεί αυτό, τα φάρμακά σας ή τα φάρμακα του παιδιού σας μπορεί να πάψουν να λειτουργούν σωστά και εσείς ή το παιδί σας μπορεί να παρουσιάσετε επίμονη αιμορραγία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.»

(...)

- *[[Για προϊόντα που παρατίθενται στο Παράρτημα I για τα οποία δεν έχει εφαρμοστεί μια συχνότητα για PUPs στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ] η διατύπωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:]*

«Για ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με Παράγοντα VIII (περισσότερες από 150 ημέρες θεραπείας), μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλέπε παράγραφο 2) όχι συχνά (λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς). Εάν συμβεί αυτό, το φάρμακό σας μπορεί να πάψει να λειτουργεί σωστά και μπορεί να παρουσιάσετε επίμονη αιμορραγία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.»

(...)