

Liite III

Lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Huomautus:

Nämä valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset ovat tulosta referraalimenettelystä.

Jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat päivittää valmistetietoja yhdessä jäsenvaltion kanssa, kuten on asianmukaista, direktiivin 2001/83/EY osaston III luvun 4 toimenpiteiden mukaisesti.

Lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Kaikki liitteessä I lueteltujen valmisteiden olemassa olevat valmistetiedot muutetaan (tekstin lisäys, korvaus tai poistaminen, kuten on asianmukaista) vastaamaan alla esitettyä, sovittua sanamuotoa.

A. Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[kaikille liitteessä I luetelluille valmisteille] kaikki olemassa olevat tiedot inhibiittorien kehittämisestä on korvattava seuraavalla)

"Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määritystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli 100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu ohimenevästi alhaisen titterin inhibiittoreita tai jos inhibiittorien titteri pysyy johdonmukaisesti alhaisena verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista."

(...)

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset

[kaikille liitteessä I luetelluille valmisteille] sanamuoto on muutettava seuraavalla tavalla: kaikki olemassa olevat tiedot inhibiittorin kehittämisestä on korvattava seuraavalla)

(Kaikki viittaukset estäjän kehittämistutkimuksiin aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla valmisteyhteenvetodossa 4.8 on poistettava.)

"Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten <valmisteiden nimi> <, ks. kohta 5.1>. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

- *Valmisteille, joissa edellytetään tutkimusta aiemmin hoitamattomilla potilailla, mutta tulokset eivät ole vielä saatavilla (ts. valmisteet, joita ei ole hyväksytty aiemmin hoitamattomille potilaille ja joiden osalta kohta 4.2 sisältää seuraavan lausunnon aiemmin hoitamattomille potilaille (" <Aiemmin hoitamattomat potilaat. {(Kauppa)nimi} turvallisuutta ja tehoa aiemmin*

hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. > "), kaikki olemassa olevat tiedot inhibiittorin kehittymisestä on korvattava seuraavalla:

MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiatio	Melko harvinainen (PTP)*

- Muille valmisteille (ts. valmisteet, jotka on hyväksytty käyttöön aiemmin hoitamattomille potilaille) kaikki olemassa olevat tiedot inhibiittorin kehittymisestä on korvattava seuraavalla:

MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiatio	Melko harvinainen (PTP)* Hyvin yleinen (PUP)*

- Tämä alaviite lisätään taulukon loppuun akronyymin käytön yhteydessä, kuten on asianmukaista:

*Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat"

(....)

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

(Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean [PRAC] mukaan olemassa oleva asiaankuuluva teksti valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 inhibiittorin yleisyydestä koskien **Recombinatea** on poistettava.)

Recombinate:

Estäjän kehittyminen

Estäjän kehittymisen riski korreloi antihemofiiliselle tekijä VIII:lle altistumisen kanssa ja on korkein ensimmäisten 20 altistuspäivän aikana. Raportoidun estäjän vasta-aineiden esiintyvyyden potilailla, joilla on vaikea hemofilia A ja joilla on korkea riski estäjien kehittymiseen (ts. aiemmin hoitamattomat potilaat), arvioidaan tutkimuksissa olevan 31 % Recombinatelle, mikä on plasmaperäisen antihemofiilisen tekijän raportoidun alueen sisällä.

Aiemmin hoidettujen potilaiden kliinisessä tutkimuksessa yksikään 71 tutkittavasta ei kehittänyt de novo FVIII-vasta-ainetta, mutta 22 arvioitavaa tutkimussuunnitelman mukaista aiemmin hoitamattomasta potilasta 72:sta, joita hoidettiin Recombinatella, kehitti FVIII-vasta-aineita, ja yllä oleva yleisyys perustui aiemmin hoitamattomien potilaiden tietoihin. 22:sta potilaasta 10 oli korkean titterin (≥ 5 Bethesda-yksikköä) ja 12 matalan titterin (< 5 Bethesda-yksikköä) potilasta.

B. Pakkausseloste

[[Kaikille liitteessä I luetelluille valmisteille]] seuraavat tekstit on lisättävä tai niillä on korvattava olemassa olevat tekstit, kuten on tarkoituksenmukaista:]

Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää:

[[Kaikille liitteessä I luetelluille valmisteille]] sanamuoto on muutettava seuraavalla tavalla:]

“Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa <valmisteen nimi>.”

(...)

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset:

- **[[Valmisteille, jotka on lueteltu liitteessä I ja joille yleisyys aiemmin hoitamattomilla potilailla on lisätty valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8]] sanamuotoa on muutettava seuraavasti:]**

“Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII-lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (yli yhdellä potilaalla 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII-hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.”

(...)

- **[[Valmisteille, jotka on lueteltu liitteessä I ja joille yleisyyttä aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole lisätty valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8]] sanamuotoa on muutettava seuraavasti:]**

“Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.”

(...)