

Prilog III.

Dopune informacija o lijeku

Napomena:

Ove dopune odgovarajućih dijelova informacija o lijeku ishod su arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu naknadno ažurirati nadležna tijela država članica, gdje je prikladno u suradnji s referentnom državom članicom, u skladu s postupcima navedenima u Poglavlju 4. Glave III Direktive 2001/83/EZ.

Dopune informacija o lijeku

Za sve lijekove navedene u Prilogu I., postojeće informacije o lijeku bit će nadopunjene (umetanje, zamjena ili brisanje teksta, prema potrebi) kako bi bila u skladu s dogovorenim tekstom kako je navedeno u nastavku.

A. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

([Za sve lijekove navedene u Prilogu I.] sve postojeće informacije o razvoju inhibitora trebaju se zamijeniti sljedećim)

„Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.“

(...)

Dio 4.8 – Nuspojave

([Za sve lijekove navedene u Prilogu I.] tekst treba revidirati na sljedeći način: sve postojeće informacije o razvoju inhibitora trebaju se zamijeniti sljedećim)

(Treba izbrisati sve navode o ispitivanjima razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka.)

„Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući <naziv lijeka> < , vidjeti dio 5.1>. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tabelirani popis nuspojava

- *Za lijekove kod kojih je potrebno ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika ali rezultati još nisu dostupni (odnosno, lijekovi nisu odobreni za prethodno neliječene bolesnike i za koje dio 4.2 sadrži sljedeću izjavu za prethodno neliječene bolesnike (“<prethodno neliječeni bolesnici.*

Sigurnost i djelotvornost lijeka {(novoizumljeno) ime} u prethodno neliječenih bolesnika još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. >"), sve postojeće informacije o razvoju inhibitora trebaju se zamijeniti sljedećim:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) *

- Za ostale lijekove (odnosno, lijekove odobrene za PUPs), sve postojeće informacije o razvoju inhibitora potrebno je zamijeniti sljedećim:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) * vrlo često (PUPs) *

- Ova fusnota treba se navesti na dnu tablice uz primjenu kratice prema potrebi:

* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients)“

(...)

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

(U skladu s preporukama PRAC-a, potrebno je izbrisati postojeći odgovarajući tekst u dijelu 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka u vezi s učestalošću inhibitora za lijek **Recombinate**.)

Recombinate:

Razvoj inhibitora

Rizik od razvijanja inhibitora povezan je s izlaganjem faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izlaganja. Zabilježena incidencija inhibitornih antitijela u bolesnika s teškom hemofilijom A, koji su izloženi visokom riziku za razvoj inhibitora (tj. bolesnici koji nisu prije primali nadomjesno liječenje (PUP)) procijenjena je u ispitivanjima 31% za Recombinate, što je unutar zabilježenog raspona za faktore VIII dobivene iz plazme.

U kliničkom ispitivanju PTPT (PTP – prethodno liječeni bolesnici), nijedan od 71 ispitanika nije razvio de-novo antitijela na FVIII, ali 22 od 72 PUPs ocjenjivih po planu ispitivanja (PUP – prethodno neliječeni bolesnici) koji su liječeni lijekom Recombinate razvila su antitijela na FVIII, a prethodno navedena učestalost temeljila se na podacima za PUP. Od njih 22, 10 je imalo visoki titar (≥ 5 Bethesda jedinica), a 12 niski titar (< 5 Bethesda jedinice).

B. Uputa o lijeku

[[Za sve lijekove navedene u Prilogu I.] sljedeći tekst treba dodati ili zamijeniti postojeći tekst prema potrebi:]

Dio 2 - Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

[[Za sve lijekove navedene u Prilogu I.] tekst treba revidirati na sljedeći način:]

„Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka <naziv lijeka>, odmah se obratite liječniku.“

(...)

Dio 4 – Moguće nuspojave

- *[[Za lijekove navedene u Prilogu I. za koje je učestalost za PUPs implementirana u dio 4.8 sažetka opisa svojstava] tekst treba revidirati na sljedeći način:]*

„U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.“

(...)

- *[[Za lijekove navedene u Prilogu I. za koje učestalost za PUPs nije implementirana u dio 4.8 sažetka opisa svojstava] tekst treba revidirati na sljedeći način:]*

„Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.“

(...)