

III. melléklet

A kísérőiratok módosításai

Megjegyzés:

A kísérőiratok megfelelő pontjait érintő jelen módosítások a referral (felülvizsgálati) eljárás eredményeként jöttek létre.

A kísérőiratokat később módosíthatják a tagállam illetékes hatóságai, megfelelően egyeztetve a referens tagállammal, a 2001/83/EK uniós irányelv III. részének 4. fejezetében lefektetett eljárásokkal összhangban.

A kísérőiratok módosításai

Az I. mellékletben felsorolt összes termék esetében a meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szövegrészek beszúrásával, cseréjével vagy törlésével) oly módon, hogy mostantól az újonnan elfogadott, alábbiakban leírt szövegezés szerepeljen a megfelelő helyeken:

A. Alkalmazási előírás

4.4 - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[Az I. mellékletben felsorolt összes termék esetében] az inhibitorok megjelenésére vonatkozó minden meglévő információt le kell cserélni az alábbiakra)

„Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor terhelés mértékével arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelenjen-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett orvosnak kell irányítania.”

(...)

4.8 – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

[Az I. mellékletben felsorolt összes termék esetében] a megfogalmazást a következők szerint kell módosítani: az inhibitorok megjelenésére vonatkozó minden meglévő információt le kell cserélni az alábbiakra)

(Az Alkalmazási előírás 4.8 pontjából törölni kell az összes olyan utalást, amely a korábban még nem kezelt, illetve a korábban már kezelt betegek részvételével végzett, az inhibitorok megjelenésére irányuló klinikai vizsgálatokra vonatkozik.)

„VIII-as faktorról – így például <terméknév>-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg <lásd 5.1 pont>. Ha ilyen inhibitorok jelennek meg, ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal

Mellékhatások táblázatos felsorolása

- Azon termékek esetében, ahol korábban még nem kezelt betegek részvételével végzett vizsgálat szükséges, de az eredmények még nem állnak rendelkezésre (tehát azon termékek esetében, amelyeket nem hagytak jóvá korábban még nem kezelt betegek számára, és amelyekre a 4.2 pont az alábbi kijelentést tartalmazza a korábban még nem kezelt betegek vonatkozóan („<Korábban még nem kezelt betegek. A(z) { (Fantázia) név} biztonságosságát és hatásosságát korábban még nem kezelt betegek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. >”), az inhibitorok megjelenésére vonatkozó minden meglévő információt le kell cserélni az alábbiakra:

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA rendszer)	Mellékhatás	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) *

- A többi (vagyis a korábban még nem kezelt betegek számára is engedélyezett) termék esetében az inhibitorok megjelenésére vonatkozó minden meglévő információt le kell cserélni az alábbiakra:

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA rendszer)	Mellékhatás	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP)* Nagyon gyakori (PUP)*

- Ezt a lábjegyzetet a táblázat alatt kell elhelyezni, a rövidítés magyarázataként:

* A gyakoriság a VIII-as faktor termékekkel végzett összes klinikai vizsgálaton alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patient) = korábban még nem kezelt betegek”

(....)

5.1 – Farmakodinámiás tulajdonságok

(A PRAC javaslatával összhangban az Alkalmazási előírás 5.1 pontjából törölni kell a **Recombinate** esetében az inhibitorok gyakoriságára vonatkozó meglévő szöveget.)

Recombinate:

Inhibitorok megjelenése

Az inhibitorok kialakulásának veszélye arányos az Antihemofiliás VIII-as faktorról való expozícióval, és a veszély az első 20 napon a legnagyobb. Azon súlyos hemofília A-s betegek, akiknél nagy a kockázat az inhibitor kialakulására (pl.: korábban nem kezelt betegek) az inhibitoros antitestek vizsgálatokban becsült előfordulása Recombinate esetében 31%, ami a plazmából származó AHF esetében jelentett tartományon belül esik.

A korábban már kezelt betegek (previously treated patients – PTPs) körében végzett klinikai vizsgálat során a 71 beteg közül egyikben sem alakult ki VIII. faktor ellenes antitest. Ezzel szemben a kontrollcsoportban lévő, korábban nem kezelt (previously untreated patients – PUPs) 72 beteg közül 22-ben

alakult ki a VIII. faktorra szemben antitest a Recombinate-tal történő kezelés után. A fenti gyakoriság a korábban még nem kezelt betegeknél (PUP) tapasztalt adatokon alapszik. A 22 beteg közül 10-nél magas titert (≥ 5 Bethesda Egység) és 12-nél alacsony titert (< 5 Bethesda Egység) mértek.

B. Betegtájékoztató

[Az I. mellékletben felsorolt összes termék esetében] az alábbi szövegrészekkel kell szükség szerint kiegészíteni vagy helyettesíteni a meglévő szövegrészeket:]

2. Tudnivalók az X <szedése> <alkalmazása> előtt

[Az I. mellékletben felsorolt összes termék esetében] a megfogalmazást a következők szerint kell módosítani:]

„Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél a <terméknév> -val/-vel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.”
(...)

4. Lehetséges mellékhatások

- **[Az I. mellékletben felsorolt azon termékek esetében, amelyekre meg van adva gyakoriság az Alkalmazási előírás 4.8 pontjában a korábban még nem kezelt betegekre vonatkozóan]** a megfogalmazást a következők szerint kell módosítani:]

„A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül többi mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.”

(...)

- **[Az I. mellékletben felsorolt azon termékek esetében, amelyekre nincs megadva gyakoriság az Alkalmazási előírás 4.8 pontjában a korábban még nem kezelt betegekre vonatkozóan]** a megfogalmazást a következők szerint kell módosítani:]

„A VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél nem gyakran (100 beteg közül kevesebb mint 1 esetben) inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) jelenhetnek meg (lásd 2. pont). Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.”

(...)