

## **Allegato III**

### **Emendamenti alle informazioni sul prodotto**

*Nota:*

Questi emendamenti alle rispettive sezioni delle informazioni sul prodotto sono l'esito della procedura decentralizzata.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti degli Stati membri, in collegamento con lo Stato membro di riferimento, come necessario, conformemente alle procedure stabilite nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/EC.

## Emendamenti alle informazioni sul prodotto

Per tutti i prodotti elencati nell'Allegato I, le informazioni sul prodotto esistenti saranno modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo come necessario) in modo da rispecchiare la formulazione concordata e fornita di seguito.

### A. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

#### Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**[Per tutti i prodotti elencati nell'Allegato I]** tutte le informazioni esistenti sullo sviluppo degli inibitori devono essere sostituite dal testo che segue)

##### "Inibitori

*La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.*

*Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.*

*La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.*

*In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII."*

(...)

#### Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

**[Per tutti i prodotti elencati nell'Allegato I]** la formulazione deve essere rivista come segue: tutte le informazioni esistenti sullo sviluppo degli inibitori devono essere sostituite dal testo che segue)

*(Qualunque riferimento agli studi sullo sviluppo degli inibitori nei PUP e nei PTP nel paragrafo 4.8 dell'RCP deve essere cancellato.)*

*"Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso <nome del prodotto> <vedere paragrafo 5.1>. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.*

*Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare*

- Per i prodotti per i quali sia richiesto uno studio nei PUP e i cui risultati non siano ancora disponibili (prodotti non autorizzati nei PUP e per i quali il paragrafo 4.2 contenga la seguente dichiarazione per i PUP ("*< Pazienti non trattati in precedenza. La sicurezza e l'efficacia di {nome (di fantasia)} nei pazienti non trattati in precedenza non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. >*"), tutte le informazioni esistenti sullo sviluppo degli inibitori devono essere sostituite dal testo che segue:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) *

- Per gli altri prodotti (i prodotti autorizzati nei PUP), tutte le informazioni esistenti sullo sviluppo degli inibitori devono essere sostituite dal testo che segue:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) * Molto comune (PUP) *

- Questa nota in calce sarà implementata in fondo alla tabella, con l'uso appropriato delle sigle:

*\*La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza."*

(...)

## Paragrafo 5.1 –Proprietà farmacodinamiche

(Conformemente alla raccomandazione del PRAC, il testo di pertinenza già esistente nel paragrafo 5.1 dell'RCP relativo alla frequenza degli inibitori per **Recombinate** deve essere cancellato.)

Recombinate:

Sviluppo di inibitori

Il rischio di sviluppare inibitori è correlato al tempo di esposizione al Fattore VIII antiemofilico, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. In alcuni studi, l'incidenza di comparsa degli anticorpi inibitori riportata in pazienti con emofilia A grave, i quali sono ad alto rischio di sviluppo di inibitori (cioè pazienti precedentemente non trattati) è risultata del 31% per Recombinate, percentuale che rientra nel range riportato per i prodotti a base di AHF di derivazione plasmatica.

Nello studio clinico su pazienti PTP (PTP = pazienti precedentemente trattati), nessuno dei 71 pazienti ha sviluppato anticorpi verso il FVIII ex novo, mentre 22 su 72 PUPs (PUP = pazienti precedentemente non trattati) valutabili al completamento dello studio (per protocollo), trattati con Recombinate hanno sviluppato anticorpi verso il FVIII e la frequenza sopra descritta è basata sui dati relativi ai PUPs. Dei 22 pazienti, 10 hanno presentato un titolo elevato ( $\geq 5$  Unità Bethesda) e 12 un titolo basso ( $< 5$  Unità Bethesda).

## B. Foglio illustrativo

*[[Per tutti i prodotti elencati nell'Allegato I] i testi che seguono devono essere aggiunti ai testi esistenti o devono sostituirli, a seconda dei casi:]*

### Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X:

*[[Per tutti i prodotti elencati nell'Allegato I] la formulazione deve essere rivista come segue:]*

*“La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se <nome del prodotto> non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.”*

(...)

### Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati:

- *[[Per i prodotti elencati nell'Allegato I per i quali è stata implementata una frequenza per i PUP nel paragrafo 4.8 dell'RCP] la formulazione deve essere rivista come segue:]*

*“Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.”*

(...)

- *[[Per i prodotti elencati nell'Allegato I per i quali non è stata implementata una frequenza per i PUP nel paragrafo 4.8 dell'RCP] la formulazione deve essere rivista come segue:]*

*“Per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) possono formarsi anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) con frequenza non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il medicinale potrebbe smettere di agire correttamente e lei potrebbe riscontrare un sanguinamento persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.”*

(...)