

### **III pielikums**

#### **Grozījumi zāļu aprakstā**

*Piezīme.*

Zāļu apraksta attiecīgajos apakšpunktos veiktie grozījumi tika ieviesti pārskatīšanas procedūras rezultātā.

Zāļu aprakstu vēlāk pēc nepieciešamības var atjaunināt dalībvalstu kompetentās iestādes sadarbībā ar atsauces dalībvalsti atbilstoši procedūrām, kas noteiktas Direktīvas 2001/83/EK III. sadaļas 4. nodaļā.

## Grozījumi zāļu aprakstā

Visām I pielikumā norādītajām zālēm jāmaina esošais zāļu apraksts (kur nepieciešams, jāveic teksta ievietošana, aizvietošana vai dzēšana), lai parādītu tālāk norādītās saskaņotās izmaiņas.

### A. Zāļu apraksts

#### 4.4. apakšpunkts Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**[Visām I pielikumā norādītajām zālēm]** visa esošā informācija par inhibitoru veidošanos jāaizvieto ar tālāk norādīto tekstu)

##### *"Inhibitori*

*Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.*

*Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.*

*Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.*

*Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.."*

(...)

#### 4.8. apakšpunkts Nevēlamās blakusparādības

**[Visām I pielikumā norādītajām zālēm]** teksts jāmaina atbilstoši tālāk norādītajam: visa esošā informācija par inhibitoru veidošanos jāaizvieto ar tālāk norādīto tekstu)

*(Zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā jāizdzēš jebkādas atsauces uz pētījumiem par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem un iepriekš ārstētiem pacientiem.)*

*"A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp <zāļu nosaukums>, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori) < skatīt 5.1. apakšpunktu>. Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.*

*Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā*

- Zālēm, kurām jāveic pētījums ar iepriekš neārstētiem pacientiem, bet rezultāti vēl nav pieejami (piem., zālēm, kuras nedrīkst lietot iepriekš neārstēti pacienti un kurām 4.2. apakšpunktā ir ietverts šāds teksts saistībā ar iepriekš neārstētiem pacientiem ("Iepriekš neārstēti pacienti. {(Piešķirtais) nosaukums} drošums un efektivitāte, lietojot iepriekš

neārstētiem pacientiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami. >"), visa esošā informācija par inhibitoru veidošanos jāaizvieto ar šādu tekstu:

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP)*

- *Pārējām zālēm (piem., zālēm, kuras drīkst lietot iepriekš neārstēti pacienti) visa esošā informācija par inhibitoru veidošanos jāaizvieto ar šādu tekstu:*

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP)* Ļoti bieži (IeNP)*

- *Zem tabulas ir jāietver šī zemsvītras piezīme, norādot arī akronīmu nozīmi, ja nepieciešams:*

*\*Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti."*

(...)

## 5.1. apakšpunkts Farmakodinamiskās īpašības

(Saskaņā ar PRAC ieteikumiem jādzēš attiecīgais esošais teksts zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā saistībā ar inhibitoru veidošanās biežumu, lietojot rekombinanto faktoru.)

### Rekombinantais faktors

#### Inhibitoru veidošanās

Inhibitoru rašanās risks ir saistīts ar VIII asinsreces faktora ietekmi, visaugstākais risks ir pirmajās 20 terapijas dienās. Pētījumos zinots, ka pacientiem ar smagas pakāpes A hemofiliju, kuriem ir augsts inhibitoru rašanās risks (piemēram, iepriekš neārstētiem pacientiem), pētījumi rāda, ka inhibējošu antivielu rašanās biežums pēc RECOMBINATE lietošanas ir 31%, kas ir plazmas AHF gadījumā novērotās robežās.

Klīniskā pētījumā iepriekš ārstētiem pacientiem (IeĀP) nevienam no 71 dalībnieka no jauna neveidojās VIII faktora antivielas, bet 22 no 72 pēc protokola novērtējamiem iepriekš neārstētiem pacientiem (IeNP), kuri saņēma ārstēšanu ar RECOMBINATE veidojās VIII faktora antivielas, un iepriekš minētais sastopamības biežums tika balstīts uz datiem, kas iegūti no IeNP-iem. 10 no 22 pacientiem novēroja augsta titra inhibitorus ( $\geq 5$  Betesda vienības), bet 12 pacientiem — zema titra ( $< 5$  Betesda vienības).

## B. Lietošanas instrukcija

**[[Visām I pielikumā norādītajām zālēm]]** esošajam tekstam jāpievieno tālāk norādītie teksti vai tas ir jāaizstāj ar šiem tekstiem, ja nepieciešams:]

### 2. punkts Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

**[[Visām I pielikumā norādītajām zālēm]]** teksts jāmaina atbilstoši tālāk norādītajam:]

*“Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūs vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar <zāļu nosaukums>, nekavējoties paziņojiet ārstam.”*

(...)

### 4. punkts - Iespējamās blakusparādības

- **[[Zālēm, kuras minētas I pielikumā un kurām zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ir norādīts biežums iepriekš neārstētiem pacientiem,]]** teksts jāmaina atbilstoši tālāk norādītajam:]

*“Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), risks ir retāk sastopams (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.”*

(...)

- **[[Zālēm, kuras minētas I pielikumā un kurām zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā nav norādīts biežums iepriekš neārstētiem pacientiem,]]** teksts jāmaina atbilstoši tālāk norādītajam:]

*“Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija), inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties retāk (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja veidojas šādas antivielas, var mazināties zāļu iedarbība un var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.”*

(...)