

## **Anness III**

### **Emendi għall-informazzjoni tal-prodott**

*Nota:*

Dawn l-emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tal-informazzjoni tal-prodott huma r-riżultat tal-proċedura ta' riferiment.

L-informazzjoni tal-prodott tista' tiġi aġġornata sussegwentement mill-awtoritajiet kompetenti tal-Istati Membri, flimkien mal-Istat Membru ta' Referenza, kif xieraq, b'konformità mal-proċeduri stabbiliti f'Kapitlu 4 ta' Titolu III ta' Direttiva 2001/83/KE.

## Emendi għall-informazzjoni tal-prodott

Għall-prodotti kollha elenkati f'Anness I, l-informazzjoni eżistenti tal-prodott għandha tiġi emendata (inserzjoni, sostituzzjoni jew tħassir tal-kitba, kif xieraq) biex tirrifletti l-kitba li dwarha kien hemm qbil, kif deskritt hawn taht]

### A. Sommarju Tal Karatteristiċi Tal Prodott

#### Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall użu

**([Għall-prodotti kollha elenkati f'Anness I] l-informazzjoni eżistenti kollha dwar l-iżvilupp tal-inibitur għandha tinbidel b'dan li ġej)**

##### "**Inibituri**

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (**inibituri**) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulant tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-oġġla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal ieħor wara li kienu ġew kkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment u li kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodott li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlaħqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti bħal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII."

(...)

#### Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa

**([Għall-prodotti kollha elenkati f'Anness I] il-kliem għandu jiġi rivedut kif ġej: l-informazzjoni eżistenti kollha dwar l-iżvilupp tal-inibitur għandha tinbidel b'dan li ġej)**

(Kwalunkwe referenza għal studji dwar l-iżvilupp ta' inibitur f'PUPs u PTPs f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC għandha tiġi mħassra.)

"L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jseħh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b' <isem tal-prodott> <ara sezzjoni 5.1>. Jekk iseħħu tali inibituri, il kundizzjoni sejra timmanifesta ruħha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

- Għall-prodotti fejn studju f'PUPs hu meħtieġ iżda r-risultati għadhom mhumiex disponibbli (i.e. prodotti mhux awtorizzati f'PUPs u li għalihom sezzjoni 4.2 fiha d-dikjarazzjoni li ġejja għall-PUPs ("Pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' { (Invented) name} f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli. >"), l-informazzjoni eżistenti kollha dwar l-iżvilupp tal-inibitur għandha tinbidel b'dan li ġejj):

Sistema tal Klassifika ta' l Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi tad demm u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs)*

- Għall-prodotti li baqa' (i.e. prodotti awtorizzati f'PUPs), l-informazzjoni eżistenti kollha dwar l-iżvilupp tal-inibitur għandha tinbidel b'dan li ġejj:

Sistema tal Klassifika ta' l Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi tad demm u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs)* Komuni ħafna (PUPs)*

- Din il-footnote għandha tiġi implimentata fin-naħa t'isfel tat-tabella, kif ukoll l-użu tal-akronimu kif applikabbli:

*\*Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel"*

(...)

## Sezzjoni 5.1 – Proprjetajiet farmakodinamiċi

(Skont ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, it-test rilevanti eżistenti f' sezzjoni 5.1 tal-SmPC fir-rigward tal-frekwenza tal-inibitur għal **Recombinate** għandu jiġi mħassar.)

Recombinate:

Żvilupp tal-Inibitur

Ir-riskju li jiżviluppaw inibituri hu kkorrelat mal-esponiment għal Fattur VIII Antiemofiliku, u dan ir-riskju jkun l-ogħla fl-ewwel 20 jum ta' esponiment. L-incidenta rrappurtata ta' antikorpi inibitorji f'pazjenti b'emofilja A li huma friskju għoli għall-iżvilupp tal-inibituri (i.e. pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat) hi stmata fl-istudji li hi ta' 31% għal Recombinate, li hi fil-medda rrappurtata għal AHF derivat mill-plażma.

Fl-prova klinika PTPT (PTP — pazjenti li rċivew kura fil-passat), l-ebda wiċċed mill-71 individwu ma żviluppaw antikorp FVIII de novo, iżda 22 mit-72 individwu evalwabbli skont il-protokoll għall-PUPs (PUP — pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat) ikkurati b'Recombinate, żviluppaw antikorpi FVIII, u l-frekwenza f' hawn fuq kienet ibbażata fuq dejta mill-PUPs. Mit 22, 10 kellhom titru għoli ( $\geq 5$  Unitajiet Bethesda) u 12 kellhom titru baxx ( $< 5$  Unitajiet Bethesda).

## B. Fuljett ta' tagħrif

[**Għall-prodotti kollha elenkati f'Anness I**] *il-kitbiet li ġejjin għandhom jiżdiedu ma', jew jissottitwixxu l-kitbiet eżistenti, kif xieraq:]*

### Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma <tieġu> <tuża> X:

[**Għall-prodotti kollha elenkati f'Anness I**] *il-kliem għandu jiġi rivedut kif ġej:*

"Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' ssejtn matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b' <isem tal-prodott>, għid lit-tabib tiegħek minnufih"

(...)

### Sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli

- [**Għall-prodotti elenkati f'Anness I li għalihom frekwenza għal PUPs ġiet implimentata f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC**] *il-kliem għandu jiġi rivedut kif ġej:]*

"Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'medicini li fihom Fattur VIII, antikorpiinibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni ħafna (aktar minn pazjent 1 minn kull 10); madankollu, pazjenti li jkun u rċiew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn pazjent 1 minn kull 100). Jekk dan isejtn, il-medicini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu ma jibqgħux jaħdmu kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom ħruġ ta' demm persistenti. Jekk dan isejtn għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament."

(...)

- [**Għall-prodotti elenkati f'Anness I li għalihom frekwenza għal PUPs ma ġietx implimentata f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC**] *il-kliem għandu jiġi rivedut kif ġej:]*

"Għal pazjenti li kienu kkurati qabel b'Fattur VIII (aktar minn 150 jum ta' kura), antikorpiinibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod mhux komuni (inqas minn pazjent 1 minn kull 100). Jekk dan isejtn, il-medicina tiegħek tista' ma tibqax taħdem kif suppost, u inti jista' jkollok ħruġ ta' demm persistenti. Jekk dan isejtn, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament."

(...)