

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu leczniczego

Uwaga:

Niniejsze zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych są rezultatem procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne mogą być uaktualniane przez właściwe władze państwa członkowskiego, we współpracy z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4, tytułu III Dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiany w drukach informacyjnych

W przypadku wszystkich produktów wymienionych w Aneksie I, obowiązujące druki informacyjne należy zmienić (poprzez, odpowiednio, wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu odzwierciedlenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.

A. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[W przypadku wszystkich produktów wymienionych w Aneksie I] wszystkie istniejące informacje na temat wytwarzania inhibitora powinny zostać zastąpione w następujący sposób)

„Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależać od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.”

(...)

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

[W przypadku wszystkich produktów wymienionych w Aneksie I] słownictwo należy zmienić w następujący sposób: wszystkie istniejące informacje na temat wytwarzania inhibitora powinny zostać zastąpione w następujący sposób)

(Wszelkie odniesienia do badań wytwarzania inhibitorów u PUN i PUL w punkcie 4.8 ChPL powinny zostać usunięte.)

„Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym <nazwa produktu>, < patrz punkt 5.1 >. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

- W przypadku produktów, dla których badanie z udziałem PUN jest wymagane, ale wyniki nie są jeszcze dostępne (tj. produktów niezatwierdzonych u PUN i w przypadku których punkt 4.2 zawiera następującą deklarację dotyczącą PUN („<Pacjenci uprzednio nieleczeni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności {nazwa (własna)} u pacjentów uprzednio nieleczonych. Nie są dostępne dane. >”), wszystkie istniejące informacje na temat wytwarzania inhibitora powinny zostać zastąpione w następujący sposób:

Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) *

- W przypadku pozostałych produktów (tj. produktów zatwierdzonych u PUN) wszystkie istniejące informacje na temat wytwarzania inhibitora powinny zostać zastąpione w następujący sposób:

Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL)* Bardzo często (PUN)*

- Ten przypis powinien być wdrożony u dołu tabeli podobnie jak odpowiednie stosowanie akronimu:

*Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.”

(....)

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

(Zgodnie z zaleceniem PRAC, należy usunąć istniejący stosowny tekst w punkcie 5.1 ChPL względem częstotliwości inhibitora dla **Recombinate**.)

Recombinate:

Wytwarzanie inhibitora

Ryzyko pojawienia się inhibitorów jest skorelowane z ekspozycją na czynnik antyhemofilowy VIII i jest najwyższe w pierwszych 20 dniach podawania. Według oszacowań, zgłaszana w badaniach częstość występowania przeciwciał inhibitorowych u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, u których ryzyko wytworzenia inhibitorów ryzyko jest duże (tj. u pacjentów nie poddawanych wcześniej leczeniu); wynosi dla preparatu Recombinate 31%, co mieści się w zakresie ustalonym dla czynników antyhemofilowych pochodzących z osocza.

W badaniu klinicznym PUL (PUL — pacjenci uprzednio leczeni), u żadnego z 71 uczestników nie wystąpiło de novo żadne przeciwciało przeciw FVIII, ale u 22 spośród 72 możliwych do oceny zgodnie z protokołem PUN (PUN — pacjenci uprzednio nieleczeni) leczonych produktem leczniczym Recombinate powstały przeciwciała FVIII i powyższa częstotliwość opierała się na danych PUN. Spośród 22, 10 miało wysokie miano (≥5 jednostek Bethesda), a 12 miało niskie miano (<5 jednostek Bethesda).

B. Ulotka dla pacjenta

[[W przypadku wszystkich produktów wymienionych w Aneksie I] następujący tekst należy dodać lub odpowiednio zamienić istniejące teksty:]

Punkt 2 — Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

[[W przypadku wszystkich produktów wymienionych w Aneksie I] słownictwo należy zmienić w następujący sposób:]

„Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku <nazwę produktu>, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.”

(...)

Punkt 4 — Możliwe działania niepożądane

- *[[W przypadku produktów wymienionych w Aneksie I, dla których częstotliwość w przypadku PUN wdrożono w punkcie 4.8 ChPL] słownictwo należy zmienić w następujący sposób:]*

„W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.”

(...)

- *[[W przypadku produktów wymienionych w Aneksie I, dla których częstotliwość w przypadku PUN nie wdrożono w punkcie 4.8 ChPL] słownictwo należy zmienić w następujący sposób:]*

„W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać odpowiednio działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.”

(...)