

Anexo III

Alterações à informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da informação do medicamento são o resultado do processo de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de referência, quando apropriado, de acordo com os procedimentos previstos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

Alterações à informação do medicamento

Para todos os medicamentos do Anexo I, a informação sobre o medicamento existente deve ser alterada (introdução, substituição ou eliminação de texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada indicada a seguir.

A. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

[Para todos os medicamentos do Anexo I] *toda a informação existente sobre o desenvolvimento de inibidores deve ser substituída pelo seguinte)*

"Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, se verifica o desenvolvimento de inibidores após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de inibidores recorrentes (título baixo), após a transição de um medicamento com fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição com historial prévio de desenvolvimento de inibidores. Assim, recomenda-se a monitorização cuidada de todos os doentes quanto à ocorrência de inibidores após uma alteração de medicamento.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores de título baixo, quer estejam presentes de forma transitória ou permanente, um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII."

(...)

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

[Para todos os medicamentos do Anexo I] *a redação deve ser revista da seguinte forma: toda a informação existente sobre o desenvolvimento de inibidores deve ser substituída pelo seguinte)*

(Todas as referências a estudos sobre o desenvolvimento de inibidores em PUPs e PTPs na secção 4.8 do RCM devem ser eliminadas.)

"O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo <nome do medicamento>, < ver secção 5.1>. Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Lista das reações adversas apresentada em tabela

- Para medicamentos que requerem um estudo em PUPs, mas para os quais os resultados ainda não estão disponíveis (ou seja, medicamentos não autorizados para PUPs e para os quais a secção 4.2 contém a seguinte declaração acerca de PUPs (“<Doentes não tratados previamente. A segurança e a eficácia do {nome (de fantasia)} em doentes não tratados previamente ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. >”), toda a informação existente sobre o desenvolvimento de inibidores deve ser substituída pelo seguinte:

<i>Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	<i>Reação adversa</i>	<i>Frequência</i>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Inibição do fator VIII</i>	<i>Pouco frequente (PTPs) *</i>

- Para os medicamentos restantes (ou seja, medicamentos autorizados em PUPs), toda a informação existente sobre o desenvolvimento de inibidores deve ser substituída pelo seguinte:

<i>Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	<i>Reação adversa</i>	<i>Frequência</i>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Inibição do fator VIII</i>	<i>Pouco frequente (PTPs)* Muito frequente (PUPs)*</i>

- Esta nota de rodapé será implementada no final da tabela para descrever o uso do acrónimo, conforme aplicável:

**A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.”*

(...)

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

*(De acordo com a recomendação do PRAC, o texto relevante existente na secção 5.1 do RCM acerca da frequência de inibidores para **Recombinado** deve ser eliminada.)*

Recombinado:

Desenvolvimento de inibidores

O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a exposição ao factor anti-hemofílico VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. A incidência de anticorpos inibidores notificada em doentes com hemofilia A grave e com alto risco de desenvolvimento de inibidores (ou seja, doentes não tratados previamente) foi calculada a 31% para o Recombinado, com base em estudos, um valor situado dentro do intervalo notificado para o FAH derivado do plasma.

No ensaio clínico em PTPT (PTP — doentes tratados previamente), nenhum dos 71 indivíduos desenvolveu anticorpos para FVIII de novo, mas 22 dos 72 PUPs (PUP — doentes não tratados previamente) avaliáveis de acordo com o protocolo, tratados com Recombinado, desenvolveram anticorpos para FVIII e a frequência supracitada foi baseada nos dados obtidos com PUP. Dos 22

doentes, 10 apresentaram título elevado (≥ 5 unidades Bethesda) e 12 apresentaram baixo título (< 5 unidades Bethesda).

B. Folheto informativo

[[Para todos os medicamentos do Anexo I] os textos seguintes devem substituir ou ser adicionados ao texto existente, conforme for adequado:]

Secção 2 - O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

[[Para todos os medicamentos do Anexo I] a redação deve ser revista da seguinte forma:]

“A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com <nome do medicamento>, informe o seu médico imediatamente.”

(...)

Secção 4 - Efeitos secundários possíveis

- *[[Para os medicamentos do Anexo I em que foi implementada uma frequência para PUPs na secção 4.8 do RCM] a redação deve ser revista da seguinte forma:]*

“Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) é muito frequente (mais de 1 em 10 doentes); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.”

(...)

- *[[Para os medicamentos do Anexo I em que não foi implementada uma frequência para PUPs na secção 4.8 do RCM] a redação deve ser revista da seguinte forma:]*

“Para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, o seu medicamento poderá deixar de funcionar adequadamente e você pode apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.”

(...)