

Anexa III

Modificări ale informațiilor despre produs

Notă:

Aceste modificări ale secțiunilor relevante ale informațiilor despre produs sunt rezultatul procedurii de sesizare.

Informațiile despre produs pot fi ulterior actualizate de către autoritățile competente ale statelor membre, în colaborare cu statul membru de referință, după caz, în conformitate cu procedurile stabilite în capitolul 4 al titlului III din Directiva 2001/83/CE.

Modificări ale informațiilor despre produs

Pentru toate medicamentele enumerate în Anexa I, informațiile despre produs existente vor fi modificate (inserții, înlocuiri sau ștergeri ale textului, după caz) pentru a reflecta formularea convenită de mai jos.

A. Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

([Pentru toate medicamentele enumerate în Anexa I] toate informațiile existente privind dezvoltarea inhibitorilor trebuie înlocuite cu următoarele)

„Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.”

(...)

Pct. 4.8 – Reacții adverse

([Pentru toate medicamentele enumerate în Anexa I] formularea trebuie revizuită după cum urmează: toate informațiile existente privind dezvoltarea inhibitorilor trebuie înlocuite cu următoarele)

(Orice referire la studiile de dezvoltare a inhibitorilor la PTA și PNA de la pct. 4.8 din RCP trebuie eliminată).

„Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu <nume medicament> <, vezi pct. 5.1>. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Tabel cu descrierea reacțiilor adverse

- În cazul medicamentelor pentru care este necesar un studiu la PTA, dar rezultatele nu sunt încă disponibile (adică medicamentele nu sunt autorizate la PTA și pentru care la pct. 4.2 este inclus următorul enunț pentru PTA („<Pacienți tratați anterior. Siguranța și eficacitatea {Nume (inventat)} la pacienții netratați anterior nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile. >”), toate informațiile existente privind dezvoltarea inhibitorilor trebuie înlocuite cu următoarele:

Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA)*

- Pentru restul medicamentelor (adică medicamente autorizate la PTA), toate informațiile existente privind dezvoltarea inhibitorilor trebuie înlocuite cu următoarele:

Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA)* Foarte frecvente (PNA)*

- Această notă de subsol va fi implementată în partea de jos a tabelului, în cazul utilizării acronimului, după cum este necesar:

*Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilia A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior”

(....)

Pct. 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

(În conformitate cu recomandarea PRAC, textul relevant de la pct. 5.1 din RCP în ceea ce privește frecvența inhibitorilor pentru **Recombinate** trebuie șterse.)

Recombinate:

Inhibitor Development

Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu expunerea la Factorul antihemofilic VIII, riscul cel mai mare fiind în primele 20 de zile de la expunere. Conform studiilor clinice, incidența formării anticorpilor inhibitori la pacienții cu hemofilia A severă, care prezintă risc mare de a dezvolta inhibitori (adică pacienții care nu au fost tratați anterior) este estimată la 31% pentru Recombinate, ceea ce se încadrează în intervalul raportat pentru derivatul din plasmă (AHF).

În studiile clinice PTA (PTA=pacienți tratați anterior), niciunul dintre cei 71 de subiecți nu a dezvoltat anticorpi antifactor VIII de novo, dar 22 din 72 pacienți evaluabili prin protocol PNA (PNA=pacienți netratați anterior) tratați cu Recombinate au dezvoltat anticorpi antifactor VIII, iar frecvența de mai sus s-a bazat pe datele PNA. Din cei 22, 10 aveau titruri mari (≥5 unități Bethesda), iar 12 aveau titruri mici (<5 unități Bethesda).

B. Prospectul

[[Pentru toate medicamentele enumerate în Anexa I] următoarele texte trebuie adăugate sau înlocuite cu textele existente, după caz:]

Pct. 2 - Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X:

[[Pentru toate medicamentele enumerate în Anexa I] formularea trebuie revizuită după cum urmează:]

„Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu <Numele Medicamentului>, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.”

(...)

Pct. 4 - Reacții adverse posibile:

- *[[Pentru medicamentele enumerate în Anexa I, pentru care frecvența în cazul PNA a fost implementată în secțiunea 4.8 a RCP] formularea trebuie revizuită astfel:]*

„În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 pacienți); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de pacienți). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.”

(...)

- *[[Pentru medicamentele enumerate în Anexa I pentru care frecvența în cazul PNA nu a fost implementată în secțiunea 4.8 a RCP] formularea trebuie revizuită astfel:]*

„La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de pacienți). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.”

(...)