

PRÍLOHA III

Dodatky k informáciám o lieku

Poznámka:

Tieto dodatky k príslušným častiam informácií o lieku sú výsledkom arbitrážneho konania („referral“).

Informácie o lieku môžu byť následne aktualizované príslušnými orgánmi členských štátov v spolupráci s referenčným členským štátom, podľa vhodnosti, v súlade s postupmi uvedenými v kapitole 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

Dodatky k informáciám o lieku

V prípade všetkých liekov uvedených v Prílohe I sa existujúce informácie o lieku upravia (vykoná sa vloženie, nahradenie alebo vymazanie textu, podľa vhodnosti), aby odzrkadľovali odsúhlasené znenie uvedené nižšie.

A. Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[V prípade všetkých liekov uvedených v Prílohe I] všetky existujúce informácie o vzniku inhibítorov sa majú nahradiť nasledujúcimi informáciami)

„Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktora VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z jedného lieku na iný boli pozorne sledovaní na vznik inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.“

(...)

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

[V prípade všetkých liekov uvedených v Prílohe I] znenie sa má upraviť takto: všetky existujúce informácie o vzniku inhibítorov sa majú nahradiť nasledujúcim textom)

(Všetky zmienky o štúdiách vzniku inhibítorov v populáciách PUP a PTP v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa majú vymazať.)

„U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane <názov lieku>, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory) <, pozri časť 5.1>. Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.“

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

- V prípade liekov, ktoré si vyžadujú štúdiu na populácii PUP, ale výsledky ešte nie sú k dispozícii (t. j. liekov, ktorých používanie v populácii PUP nie je povolené a u ktorých obsahuje časť 4.2 nasledujúce vyhlásenie k populácii PUP („<Predtým neliečení pacienti. Bezpečnosť a účinnosť

{ (Vymyslený) názov } u predtým neliečených pacientov zatiaľ nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. >“) sa všetky existujúce informácie o vzniku inhibítorov majú nahradiť nasledujúcim textom:

MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP)*

- V prípade ostatných liekov (t. j. liekov, ktorých používanie v populácii PUP je povolené) sa všetky existujúce informácie o vzniku inhibítorov majú nahradiť nasledujúcim textom:

MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP)* Veľmi časté (PUP)*

- Táto poznámka pod čiarou sa uvedie pod tabuľkou ako použitie akronymu, podľa vhodnosti:

*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)“

(...)

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

(V súlade s odporúčaním výboru PRAC sa má existujúci relevantný text v časti 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku vo vzťahu k frekvencii inhibítorov v prípade **Recombinate** vymazať.)

Recombinate:

Vznik inhibítorov

Riziko vzniku inhibítorov koreluje s expozíciou antihemofilického faktoru VIII, pričom toto riziko je najvyššie počas prvých 20 dní expozície. Zaznamenaná incidencia inhibičných protilátok u pacientov so závažnou hemofiliou A, ktorým hrozí vysoké riziko vzniku inhibítorov (t. j. u predtým neliečených pacientov), sa v štúdiách odhaduje na úrovni 31 % pre Recombinate, čo je v hlásenom rozpätí pre AHF odvodený z plazmy.

V klinickom skúšaní PTPT (PTP – predtým liečení pacienti) sa u žiadneho zo 71 účastníkov nevyvinula protilátka proti FVIII znova, ale u 22 zo 72 PUP hodnotiteľných podľa protokolu (PUP – predtým neliečení pacienti) liečených liekom Recombinate sa protilátky proti FVIII vyvinuli a vyššie uvedená frekvencia bola založená na údajoch o populácii PUP. Spomedzi 22 prípadov bolo 10 s vysokým titrom (≥ 5 Bethesdaových jednotiek) a 12 s nízkym titrom (< 5 Bethesdaových jednotiek).

B. Písomná informácia pre používateľa

[V prípade všetkých liekov uvedených v Prílohe I] nasledujúce texty sa majú pridať k alebo nahradiť existujúce texty, podľa vhodnosti:]

Časť 2 - Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X:

[V prípade všetkých liekov uvedených v Prílohe I] text sa má upraviť takto:]

„Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabraňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku <názov lieku> pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.“

(...)

Časť 4 - Možné vedľajšie účinky:

- *[V prípade liekov uvedených v Prílohe I, pre ktoré bola frekvencia v populácii PUP v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku uvedená] text sa má upraviť takto:]*

„U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 pacientov) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 pacientov) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní od liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.“

(...)

- *[V prípade liekov uvedených v Prílohe I, pre ktoré nebola v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku uvedená frekvencia v populácii PUP] text sa má upraviť takto:]*

„U pacientov, ktorí sa v minulosti liečili faktorom VIII (viac ako 150 dní liečby), sa menej často (menej ako 1 zo 100 pacientov) môžu vytvoriť inhibičné protilátky (pozri časť 2). Ak k tomu dôjde, váš liek nemusí správne pôsobiť a môže sa u vás prejaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.“

(...)