

Bilag III

Ændringer til produktinformationen

Bemærk:

Disse ændringer til de relevante punkter i produktinformationen er resultatet af henvisningsproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres af de relevante myndigheder i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten, efter behov, i henhold til de procedurer, der er fastsat i afsnit III, kapitel 4 i direktiv 2001/83/EC.

Ændringer til produktinformationen

Den eksisterende produktinformation skal ændres for alle produkter anført i Bilag I (indsættelse, erstatning eller sletning af tekst efter behov), så den aftalte ordlyd nedenfor afspejles.

A. Produktresumé

Pkt. 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

([For alle produkter anført i Bilag I] skal al eksisterende information om udvikling af inhibitorer erstattes med følgende)

"Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer."

(...)

Pkt. 4.8 – Bivirkninger

([For alle produkter anført i Bilag I] skal ordlyden revideres som følger: al eksisterende information om udvikling af inhibitorer skal erstattes med følgende)

(Enhver henvisning til studier om udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter (PUPs) og tidligere behandlede patienter (PTPs) i pkt. 4.8 i produktresuméet skal slettes.)

"Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med <produktnavn> < se pkt. 5.1 >. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Liste over bivirkninger i tabelform

- *For produkter, hvor et studie med tidligere ubehandlede patienter (PUPs) er påkrævet, men resultaterne endnu ikke er tilgængelige (dvs. produkter, der ikke er godkendt til tidligere ubehandlede patienter (PUPs) og hvor pkt. 4.2 indeholder følgende erklæring for tidligere ubehandlede patienter (PUPs. Sikkerhed og virkning af {(særnavn) navn} hos tidligere*

ubehandlede patienter er endnu ikke klarlagt. Der findes ingen tilgængelige data. >”), al eksisterende information om udvikling af inhibitorer skal erstattes med følgende:

| MedDRA Standard Systemorganklasse | Bivirkning | Hyppighed |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Blod og lymfesystem | Inhibering af faktor VIII | Ikke almindelig (PTPs)* |

- For de resterende produkter (dvs. produkter, der er godkendt til tidligere ubehandlede patienter (PUPs)) skal al eksisterende information om udvikling af inhibitorer erstattes med følgende:

| MedDRA Standard Systemorganklasse | Bivirkning | Hyppighed |
|-----------------------------------|---------------------------|---|
| Blod og lymfesystem | Inhibering af faktor VIII | Ikke almindelig (PTPs)* Meget almindelig (PUPs)* |

- Denne fodnote skal implementeres under tabellen ved brug af akronymet efter behov:

*Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter”

(....)

Pkt. 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

(I overensstemmelse med PRACs anbefalinger skal den eksisterende relevante tekst i pkt. 5.1 i produktresuméet i forhold til inhibitorfrekvens for **Recombinate** slettes.)

Recombinate:

Udvikling af inhibitorer

Risikoen for at udvikle inhibitorer har sammenhæng med eksponering for antihæmofil faktor VIII, og denne risiko er størst inden for de første 20 eksponeringsdage. Den rapporterede incidens af inhiberende antistoffer hos patienter med svær hæmofili A, som har høj risiko for udvikling af inhibitorer (dvs. tidligere ubehandlede patienter), estimeres i studier at være 31 % for Recombinate, hvilket ligger inden for det rapporterede interval for plasmaafledt AHF.

I de kliniske PTPT-studier (PTP – tidligere behandlede patienter) udviklede ingen af de 71 forsøgspersoner et de novo-FVIII-antistof, men 22 ud af 72 pr. protokol-evaluerbare tidligere ubehandlede patienter (PUPs), som blev behandlet med Recombinate, udviklede FVIII-antistoffer, og ovennævnte frekvens var baseret på PUP-data. Af de 22 var 10 høj titer (\geq Bethesda-enheder), og 12 var lav titer ($<$ Bethesda-enheder).

B. Indlægsseddel

[[For alle produkter anført i Bilag I] skal følgende tekst tilføjes eller erstatte eksisterende tekst, efter behov:]

Pkt. 2 - Det skal <De> <du> vide, før <De> <du> begynder at <tage> <bruge> {X}:

[[For alle produkter anført i Bilag I] skal ordlyden revideres som følger:]

“Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med <produktnavn>.”

(...)

Pkt. 4 - Bivirkninger:

- *[[For produkter anført i Bilag I, for hvilke der er implementeret en frekvens for PUPs i pkt. 4.8 af produktresuméet] skal ordlyden revideres som følger:]*

“Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 patienter), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.”

(...)

- *[[For produkter anført i Bilag I, hvor hvilke der ikke er implementeret en frekvens for PUPs i pkt. 4.8 af produktresuméet] skal ordlyden revideres som følger:]*

“Hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), kan der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2) i hyppigheden ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis dette sker, kan din medicin stoppe med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks din læge, hvis dette sker.”

(...)