

## **Anexo III**

### **Modificaciones a la información sobre el producto**

*Nota:*

Estas modificaciones a las secciones pertinentes de la información sobre el producto se realizan como resultado del procedimiento de arbitraje.

Las autoridades competentes del Estado miembro pueden actualizar posteriormente la información del producto en coordinación con el Estado miembro de referencia que corresponda, de conformidad con los procedimientos establecidos en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

## Modificaciones a la información sobre el producto

Para todos los productos enumerados en el Anexo I, se modificará (mediante la oportuna inserción, sustitución o eliminación de texto) la información sobre el producto existente para que refleje el texto convenido que figura a continuación.

### A. Ficha técnica o resumen de las características del producto

#### Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

**[Para todos los productos enumerados en el Anexo I]** *toda la información existente sobre el desarrollo de inhibidores se debe sustituir por lo siguiente)*

##### "Inhibidores

*La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.*

*Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.*

*La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.*

*En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII."*

(...)

#### Sección 4.8 – Reacciones adversas

**[Para todos los productos enumerados en el Anexo I]** *el texto debe corregirse de la siguiente forma: toda la información existente sobre el desarrollo de inhibidores se debe sustituir por lo siguiente)*

*(En la sección 4.8 de la ficha técnica se deben eliminar todas las referencias a los estudios sobre el desarrollo de inhibidores en PUP y PTP).*

*"En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido <nombre del producto> , puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), <ver sección 5.1>. Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.*

Tabla de reacciones adversas

- En el caso de los productos para los que se necesita un estudio en PUP pero no se dispone de resultados todavía (es decir, los productos no autorizados en PUP y en relación con los cuales figura la siguiente frase para PUP en la sección 4.2 <Pacientes no tratados previamente>. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de {(denominación de fantasía} pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.>”), toda la información existente sobre el desarrollo de inhibidores se debe sustituir por lo siguiente:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)*

- Para el resto de los productos (es decir, productos autorizados en PUP), toda la información existente sobre el desarrollo de inhibidores se debe sustituir por lo siguiente:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)* Muy frecuentes (PUP)*

- Se debe añadir esta nota al pie al final de la tabla en relación con el uso del acrónimo cuando corresponda:

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente”

(...)

1.

## Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

(De conformidad con la recomendación del PRAC, se debe eliminar el texto existente pertinente en la sección 5.1 de la ficha técnica en relación con la frecuencia del inhibidor para **Recombinate**).

Recombinate:

### Desarrollo del inhibidor

El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, siendo más alto dentro de los 20 primeros días de exposición. La incidencia de anticuerpos inhibitorios comunicada en pacientes con hemofilia A grave, que tienen mayor riesgo de desarrollar el inhibidor (por ejemplo, los pacientes no tratados previamente), se ha estimado en estudios ser del 31% para Recombinate, que está dentro del rango reportado para FAH derivado de plasma.

En el ensayo clínico PTP (PTP= Pacientes Tratados Previamente), ninguno de los 71 pacientes desarrollaron anticuerpos de factor VIII de novo, pero 22 de los 72 evaluados en el protocolo PUPs (PUP= Pacientes no tratados Previamente) con Recombinate desarrollaron anticuerpos de factor VIII y la frecuencia se basó en los datos PUP. De los 22, 10 fueron de alto título ( $\geq 5$  Unidades Bethesda) y 12 fueron de bajo título ( $< 5$  Unidades Bethesda).

## B. Prospecto

**[[Para todos los productos enumerados en el Anexo I] los siguientes textos se deben añadir o deben sustituir a los existentes, según corresponda:]**

### Section 2 - Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

**[[Para todos los productos enumerados en el Anexo I] el texto se debe corregir como sigue:]**

*“La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con <nombre del producto>, consulte a su médico inmediatamente.”*

(...)

### Section 4 - Posibles efectos adversos:

- **[[Para los productos enumerados en el Anexo I para los cuales se ha añadido una frecuencia para los PUP en la sección 4.8 de la ficha técnica] el texto se debe corregir como sigue:]**

*“En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.”*

(...)

- **[[Para los productos enumerados en el Anexo I para los cuales no se ha añadido una frecuencia para los PUP en la sección 4.8 de la ficha técnica] el texto se debe corregir como sigue:]**

*“En los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con poca frecuencia (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, el medicamento que toma puede dejar de funcionar correctamente y usted puede sufrir un sangrado persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.”*

(...)