

## **Bijlage III**

### **Wijzigingen in de productinformatie**

*Opmerking:*

Deze wijzigingen in de toepasselijke rubrieken van de productinformatie zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan vervolgens worden aangepast door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat, zo nodig in samenwerking met de referentielidstaat, overeenkomstig de procedures zoals beschreven in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

## Wijzigingen in de productinformatie

Voor alle producten die in Bijlage I vermeld worden, dient de bestaande productinformatie te worden aangepast (door invoeging, vervanging of verwijdering van de tekst waar nodig) teneinde de overeengekomen formulering zoals hieronder vermeld weer te geven.

### A. Samenvatting van de productkenmerken

#### Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

**[Voor alle producten die in Bijlage I vermeld worden]** dient alle bestaande informatie over de vorming van remmers te worden vervangen door de volgende tekst)

##### “Remmers

*De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.*

*Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.*

*De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.*

*In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.”*

(....)

#### Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

**[Voor alle producten die in Bijlage I vermeld worden]** dient de formulering als volgt te worden herzien: dient alle bestaande informatie over de vorming van remmers te worden vervangen door de volgende tekst)

*(Alle verwijzingen naar onderzoeken naar de vorming van remmers bij PUP's en PTP's in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken dienen te worden verwijderd.)*

*“Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder <productnaam>, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen<, zie rubriek 5.1>. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.*

Tabel met bijwerkingen

- Voor producten waarbij een onderzoek in PUP's vereist is, maar nog geen resultaten beschikbaar zijn (d.w.z. producten die niet goedgekeurd zijn voor PUP's en waarbij in rubriek 4.2 het volgende vermeld wordt voor PUP's ("Eerder onbehandelde patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van { (Fantasie)naam} bij eerder onbehandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. >"), dient alle bestaande informatie over de vorming van remmers te worden vervangen door de volgende tekst:

Standaard MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-remming	Soms (PTP's)*

- Voor de overige producten (d.w.z. producten die goedgekeurd zijn voor PUP's) dient alle bestaande informatie over de vorming van remmers te worden vervangen door de volgende tekst:

Standaard MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-remming	Soms (PTP's)* Zeer vaak (PUP's)*

- De volgende voetnoot zal onderaan de tabel worden ingevoegd, indien er gebruik wordt gemaakt van afkortingen:

*\*De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten."*

(....)

## Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

*(In overeenstemming met de aanbeveling van het PRAC dient de toepasselijke bestaande tekst in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken met betrekking tot de frequentie van het ontstaan van remmers voor **Recombinate** te worden verwijderd.)*

Recombinate:

Vorming van remmers

Het risico op vorming van remmers houdt verband met de blootstelling aan antihemofiliefactor VIII, waarbij het risico het grootst is tijdens de eerste 20 dagen van behandeling. De gemelde incidentie van remmende antistoffen bij patiënten met ernstige hemofilie A die veel risico lopen een remmer te ontwikkelen (d.w.z. niet eerder behandelde patiënten), wordt in onderzoeken geschat op 31 % voor Recombinate. Dit ligt binnen de gemelde grenswaarden voor plasma-afgeleide AHF.

In het klinisch onderzoek met eerder behandelde patiënten ontwikkelde niemand van de 71 personen opnieuw FVIII-antistoffen. Van de 72 volgens het protocol evalueerbare, niet eerder behandelde patiënten (PUP's) die Recombinate toegediend gekregen hebben, daarentegen, ontwikkelden 22 personen wel FVIII-antistoffen. Bovenstaande frequentie is gebaseerd op de gegevens van niet eerder behandelde patiënten. Van deze 22 personen hadden er 10 een hoge titer ( $\geq 5$  Bethesda-eenheden) en 12 een lage titer ( $< 5$  Bethesda-eenheden).

## B. Bijsluiter

*[[Voor alle producten die in Bijlage I vermeld worden] dienen de volgende teksten te worden toegevoegd aan de bestaande teksten of deze, waar nodig, te vervangen:]*

### **Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

*[[Voor alle producten die in Bijlage I vermeld worden] dient de formulering als volgt te worden herzien:]*

*“De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met <productnaam>, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.”*

(...)

### **Rubriek 4 - Mogelijke bijwerkingen:**

- *[[Voor de producten vermeld in Bijlage I waarvoor een frequentie voor PUP's is ingevoegd in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken] dient de formulering als volgt te worden herzien:]*

*“Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII, vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 patiënten). Indien het gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddelen of de geneesmiddelen van uw kind niet meer goed werken en dat u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.”*

(...)

- *[[Voor de producten vermeld in Bijlage I waarvoor geen PUP frequentie is ingevoegd in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken] dient de formulering als volgt te worden herzien:]*

*“Bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), kunnen zich soms remmende antistoffen (zie rubriek 2) vormen (bij minder dan 1 op de 100 patiënten). Indien dit gebeurt, is het mogelijk dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en kunt u aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.”*

(...)