

## **Bilaga III**

### **Ändringar i produktinformationen**

*Obs!*

Följande ändringar i relevanta delar av produktinformationen beror på hänskjutningsförfarandet.

Produktinformationen kan komma att uppdateras av ansvarig myndighet i ett medlemsland i samarbete med referensmedlemslandet, då detta är tillämpligt, i enlighet med de förfaranden som fastställts i kapitel 4 i avdelning III av direktiv 2001/83/EG.

## Ändringar i produktinformationen

För alla produkter som listas i bilaga I ska den befintliga produktinformationen ändras (genom infogning, ersättning eller borttagning av text) så att den speglar den överenskomna formuleringen som anges nedan.

### A. Produktresumé

#### Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

**([För alla produkter som listas i bilaga I] ska all befintlig information om utveckling av inhibitorer ersättas med följande)**

##### "Inhibitorer

*Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 20 första exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 exponeringsdagar.*

*Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med mer än 100 exponeringsdagar och med inhibitorutveckling i anamnesen. Därför rekommenderas att alla patienter noga övervakas med avseende på förekomst av inhibitorer när man byter till en annan produkt.*

*Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer, som förekommer övergående eller är konsekvent låg, utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.*

*I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer."*

(...)

#### Avsnitt 4.8 – Biverkningar

**([För alla produkter som listas i bilaga I] ska formuleringen revideras enligt följande: all befintlig information om utveckling av inhibitorer ska ersättas med följande)**

*(Eventuella referenser till studier av utveckling av inhibitorer hos tidigare obehandlade patienter respektive patienter som har behandlats tidigare i avsnitt 4.8 i Produktresumén ska tas bort.)*

*"Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive <produktnamn>, <se avsnitt 5.1>. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.*

*Lista över biverkningar i tabellformat*

- *För produkter där det krävs en studie av tidigare obehandlade patienter men där det ännu inte finns tillgängliga resultat (dvs. produkter som inte godkänts för tidigare obehandlade patienter och för vilka avsnitt 4.2 innehåller följande text angående tidigare obehandlade patienter ("<Patienter som inte behandlats tidigare. Säkerheten och effekten för {(Invented) name} hos*

tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. >”) ska all befintlig information om utveckling av inhibitorer ersättas med följande:

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)*

- För resterande produkter (dvs. produkter som är godkända för tidigare obehandlade patienter) ska all befintlig information om utveckling av inhibitorer ersättas med följande:

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)*

- Den här fotnoten ska infogas under tabellen eftersom användning av akronymer är tillämplig:

\*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare

(....)

## Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

(I enlighet med rekommendationen från PRAC ska befintlig relevant text i avsnitt 5.1 i Produktresumén som gäller inhibitorfrekvens för **Recombinate** tas bort.)

Recombinate:

### Inhibitorutveckling

Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till exponering för antihemofilifaktor VIII, med störst risk inom de 20 första exponeringsdagarna. Den rapporterade incidensen för hämmande antikroppar hos patienter med svår hemofili A som löper hög risk att utveckla inhibitorer (dvs. tidigare obehandlade patienter) uppskattas i studier vara 31 % för Recombinate, vilket är inom det rapporterade området för antihemofilifaktor från plasma.

1. I den kliniska prövningen med patienter som behandlats tidigare utvecklade ingen av de 71 deltagarna FVIII-antikroppar på nytt, men 22 av 72 som kunde utvärderas enligt PUP-protokollet (tidigare obehandlade patienter) och som behandlades med Recombinate utvecklade FVIII-antikroppar. Övanstående frekvens har baserats på PUP-data. Av dessa 22 hade 10 hög titer ( $\geq 5$  Bethesda-enheter) och 12 låg titer ( $< 5$  Bethesda-enheter).

## B. Bipacksedel

*[[För alla produkter som listas i bilaga I] ska följande texter läggas till eller ersätta befintliga texter, beroende på vad som är tillämpligt:]*

### Avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X:

*[[För alla produkter som listas i bilaga I] ska formuleringen revideras enligt följande:]*

*“Utveckling av inhibitorer (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med <produktnamn> ska du omedelbart tala om det för din läkare.”*

(...)

### Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar:

- *[[För produkter som listas i bilaga I och för vilka en frekvens för tidigare obehandlade patienter har lagts till i avsnitt 4.8 i Produktresumén] ska formuleringen revideras enligt följande:]*

*“Bland barn som inte behandlats med faktor VIII-läkemedel tidigare är det mycket vanligt att hämmande antikroppar utvecklas (se avsnitt 2) (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter). För patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (behandling mer än 150 dagar) är dock risken mindre och komplikationen är mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 användare). Om du eller ditt barn utvecklar antikroppar kan läkemedlen upphöra att fungera som de ska, och du eller ditt barn kan drabbas av ihållande blödningar. Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare.”*

(...)

- *[[För produkter som listas i bilaga I och för vilka en frekvens för tidigare obehandlade patienter inte har lagts till i avsnitt 4.8 i Produktresumén] ska formuleringen revideras enligt följande:]*

*“Hos patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (behandling mer än 150 dagar) kan hämmande antikroppar bildas (se avsnitt 2). Denna komplikation klassas som mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 användare). Om detta inträffar kan din läkemedelsbehandling upphöra att fungera som den ska, och du kan få ihållande blödningar. Kontakta läkare omedelbart om detta händer.”*

(...)