Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen

BASG / AGES
Institut LCM
Traisengasse 5, A-1200 Wien

Datum: 20.11.2017
Kontakt: Ing. Veronika Iro, B.Sc.
Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36247
E-Mail: pv-implementation@ages.at
Unser Zeichen: PHV-10442537-A-171116-EUIM
Ihr Zeichen:

PHV-issue: „Menschlicher Gerinnungsfaktor VIII"

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2017) 7630 vom 10.11.2017 betreffend Zulassungen für die Humanarzneimittel „Menschlicher Gerinnungsfaktor VIII" hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die Fach- und Gebrauchsinformation von Humanarzneimitteln "Menschlicher Gerinnungsfaktor VIII" aufzunehmen.

Die vollständige Kommissionsentscheidung ist unter folgendem Link zu finden:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26414.htm#EndOfPage

Anhang

Änderungen der Produktinformation

Änderungen der Produktinformation

Für alle in Anhang I aufgeführten Produkte ist die vorhandene Produktinformation so zu ändern (durch geeignete Einfügung, Ersetzung oder Löschung von Text), dass sie den folgenden vereinbarten Wortlaut wiedergibt.

A. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*(***[Für alle in Anhang I aufgeführten Produkte]** *sind alle vorhandenen Informationen zur Inhibitorentwicklung durch Folgendes zu ersetzen)*

„Inhibitoren
Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben."

(….)

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

*(***[Für alle in Anhang I aufgeführten Produkte]** *ist die Formulierung wie folgt zu überarbeiten: alle vorhandenen Informationen zur Inhibitorentwicklung sind durch Folgendes zu ersetzen)*

(Jede Bezugnahme auf Studien zur Inhibitorentwicklung bei PUPs und PTPs in Abschnitt 4.8 der Fachinformation ist zu löschen.)

„Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich <Produktname>, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln, <siehe Abschnitt 5.1>. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

- *Bei Produkten, für die eine Studie mit PUPs erforderlich ist, aber noch keine Ergebnisse vorliegen (d. h. Produkte, die für die Anwendung bei PUPs nicht zugelassen sind und bei denen Abschnitt 4.2 den folgenden Wortlaut für PUPs enthält: („Zuvor nicht behandelte Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von {Name (Phantasiebezeichnung)} bei zuvor nicht behandelten Patienten wurde noch nicht untersucht. Es sind keine Daten verfügbar. >"), sind alle vorhandenen Informationen zur Inhibitorentwicklung durch Folgendes zu ersetzen:*

MedDRA Standard Systemorganklasse	*Nebenwirkung*	*Häufigkeit*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Faktor-VIII-Inhibition*	*Gelegentlich (PTPs) **

- *Für alle anderen Produkte (also solche, die für die Anwendung bei PUPs zugelassen sind), sind alle vorhandenen Informationen zur Inhibitorentwicklung durch Folgendes zu ersetzen:*

MedDRA Standard Systemorganklasse	*Nebenwirkung*	*Häufigkeit*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Faktor-VIII-Inhibition*	*Gelegentlich (PTPs)** *Sehr häufig (PUPs)**

- *Diese Fußnote ist unter der Tabelle einzusetzen, mit Erläuterung der Akronyme, wenn diese verwendet werden:*

** Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten"*

(….)

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

(In Einklang mit der Empfehlung des PRAC ist vorhandener relevanter Text in Abschnitt 5.1 der Fachinformation bezüglich der Häufigkeit von Inhibitoren für **Recombinate** *zu löschen.)*

Recombinate:

~~*Entwicklung von Inhibitoren*~~
~~*Das Risiko einer Bildung von Inhibitoren hängt mit der Expositionsdauer gegenüber dem Faktor VIII zusammen, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am höchsten ist. Die berichtete Inzidenz von inhibitorischen Antikörpern bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und hohem Risiko für eine Inhibitorentwicklung (z. B. bislang unbehandelte Patienten) wird in Studien für Recombinate mit 31 % angegeben. Das liegt innerhalb des für plasmatischen AHF berichteten Bereiches.*~~

~~*Bei der klinischen PTP-Studie (PTP = vorbehandelte Patienten) entwickelte keiner der 71 Patienten einen de-novo-Faktor VIII-Antikörper, aber bei 22 von 72 per-protocol auswertbaren, mit Recombinate behandelten PUPs (PUP = zuvor unbehandelte Patienten) zeigten sich Faktor VIII-Antikörper, und die genannte Häufigkeitsangabe basiert auf den PUP-Daten. 10 der genannten 22 Patienten waren hochtitrig (≥5 Bethesda-Einheiten) und 12 waren niedrigtitrig (<5 Bethesda-Einheiten).*~~

B. Packungsbeilage

*[**Für alle in Anhang I aufgeführten Produkte]** ist der folgende Wortlaut zum vorhandenen Text hinzuzufügen bzw. soll diesen ersetzen:]*

Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

*[**Für alle in Anhang I aufgeführten Produkte]** ist die Formulierung wie folgt zu überarbeiten:]*

„Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit <Produktname> nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt."

(...)

Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich?

- *[**Für in Anhang I aufgeführte Produkte, für die in Abschnitt 4.8 der Fachinformation eine Häufigkeit für PUPs angegeben wurde]** ist der Wortlaut wie folgt zu überarbeiten:]*

„Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern. Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren."

(...)

- *[**Für in Anhang I aufgeführte Produkte, für die in Abschnitt 4.8 der Fachinformation <u>keine</u> Häufigkeit für PUPs angegeben wurde]** ist der Wortlaut wie folgt zu überarbeiten:]*

„Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren."

(...)