

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iblias 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално 250/500/1 000/2 000/3 000 IU човешки коагулационен фактор VIII.

- Един ml Iblias 250 IU съдържа приблизително 100 IU (250 IU / 2,5 ml) рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа; octocog alfa) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml Iblias 500 IU съдържа приблизително 200 IU (500 IU / 2,5 ml) рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа; octocog alfa) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml Iblias 1000 IU съдържа приблизително 400 IU (1 000 IU / 2,5 ml) рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа; octocog alfa) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml Iblias 2000 IU съдържа приблизително 400 IU (2 000 IU / 5 ml) рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа; octocog alfa) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml Iblias 3000 IU съдържа приблизително 600 IU (3 000 IU / 5 ml) рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа; octocog alfa) след разтваряне с вода за инжекции.

Активността (IU) е определена чрез хромогенен метод съгласно Европейската фармакопея. Специфичната активност на Iblias е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

Октоког алфа (пълноверижен рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (pДНК)) е пречистен белтък, който има 2 332 аминокиселини. Получава се чрез рекомбинантна ДНК технология в бъбречни клетки на бебе хамстер (*baby hamster kidney* - ВНК), в които е въведен човешкият ген за фактор VIII. Iblias се приготвя без добавяне на каквото и да е протеин от човешки или животински произход в процесите на клетъчно култивиране, пречистване или приготвяне на крайната форма.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах: твърд бял до бледожълт.

Разтворител: вода за инжекции, бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). Iblis може да се използва при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и тежестта на кръвоизлива и от клиничното състояние на пациента.

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на настоящия стандарт на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на един Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесна маса повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност.

Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

Необходими единици = телесна маса (kg) x желано повишаване на фактор VIII (% или IU/dl) x реципрочното от наблюдаваното възстановяване (т.е. 0,5 за възстановяване от 2,0%).

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение винаги трябва да са в зависимост от необходимата клинична ефективност в конкретния случай.

В случай на следните хеморагични събития, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период. Следната таблица може да се използва като ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични интервенции:

Таблица 1: Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични интервенции

Вид на кръвоизлива/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
<u>Кръвоизлив</u> Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете на всеки 12 до 24 часа. Най-малко 1 ден, докато кръвоизливът се овладее за което се съди по болката, или се постигне оздравяване.
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията на всеки 12 - 24 часа за 3 - 4 дни или повече докато болката и острото инвалидизиране отзвучат.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60 - 100	Повторете инфузията на всеки 8 до 24 часа, докато опасността отзвучи.
<u>Хирургични интервенции</u> Малки хирургични интервенции Включително екстракция на зъби	30 - 60	На всеки 24 часа, най-малко 1 ден, докато се постигне оздравяване.
Големи хирургични интервенции	80 - 100 (пред- и постоперативно)	Повторете инфузията на всеки 8 - 24 часа, до адекватно заздравяване на раната, след това лечение за най-малко още 7 дни, за да поддържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl).

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози за юноши (≥ 12 -годишна възраст) и възрастни пациенти са от 20 IU до 40 IU Iblas на kg телесна маса два до три пъти на седмица.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Нелекувани преди това пациенти

Безопасността и ефикасността на Iblas при нелекувани преди това пациенти все още не са установени. Има ограничени данни.

Педиатрична популация

Проведено е едно проучване за безопасност и ефикасност при деца на възраст 0-12 години (вж. точка 5.1); налични са ограничени данни за деца на възраст под 1 година.

Препоръчителните профилактични дози са 20-50 IU/kg два пъти седмично, три пъти седмично или през ден според индивидуалните нужди. При педиатрични пациенти на възраст над 12 години, препоръките за дозиране са същите, както при възрастни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Iblias трябва да се инжектира интравенозно за 2 до 5 минути в зависимост от общия обем. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеини или протеини от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на Iblias. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи копривна треска, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия.

В случай на шок трябва да се приложи лечение на шок съгласно медицинските стандарти.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетесда единици (*Bethesda Units*, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при преходно лекувани пациенти с повече от 100 дни на експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото с инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кръвенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят

други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаването на нивата на FVIII след приложение, може да доведе до това пациентът да има същия риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат оценени за сърдечни рискови фактори.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (*central venous access device* - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра. Тези усложнения не се свързват със самия продукт.

Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на Iblas да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се гарантира връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят, както за възрастни, така и за деца.

Съдържание на натрий

За 250/500/1 000 IU количество на активното вещество в дозова единица:

След разтваряне този лекарствен продукт съдържа 0,081 mmol натрий на флакон от приготвения разтвор (съответстващи на 1,86 mg на флакон). Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

За 2 000/3 000 IU количество на активното вещество в дозова единица:

След разтваряне този лекарствен продукт съдържа 0,156 mmol натрий на флакон от приготвения разтвор (съответстващи на 3,59 mg на флакон). Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на продукти с човешки коагулационен фактор VIII (pДНК) с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, няма опит относно употребата на фактор VIII по време на бременност. Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с фактор VIII.

Следователно фактор VIII трябва да се използва по време на бременност, само ако е строго показан.

Кърмене

Не е известно, дали Iblis се екскретира в кърмата. Не е проучвана екскрецията при животни. Затова фактор VIII трябва да се използва по време на кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с Iblis върху фертилитета при животни и ефектът му върху фертилитета при хора не е установен в контролирани клинични проучвания. Тъй като Iblis е заместващ протеин на ендогенния фактор VIII, не се очакват неблагоприятни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ако пациентите почувстват замаяване или други симптоми, влияещи върху способността им да се концентрират и реагират, се препоръчва да не шофират и използват машини, докато реакцията не отзвучи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хриптене) са наблюдавани и в някои случаи може да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).

Възможна е поява на антитела към миши протеини и протеини от хамстери и свързани с това реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително с Iblis (вижте точка 5.1). Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица е в съответствие със системо-органната класификация на MedDRA (Системо-органен клас и на ниво предпочитан термин). Честотите са оценени съгласно следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Честота на нежеланите лекарствени реакции в клинични изпитвания

Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия	чести
	FVIII инхибиране	нечести (PTPs)*
Сърдечни нарушения	Палпитации, синусова тахикардия	чести
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, абдоминален дискомфорт, диспепсия	чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, дискомфорт в гръдния кош, реакции на мястото на инжектиране **	чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	чести
	Дисгеузия	нечести
Психични нарушения	Безсъние	чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив ***, алергичен дерматит	чести
	Уртикария	нечести
Съдови нарушения	Пристъпно зачервяване	нечести

* Честотата се основава на проучвания с всички FVIII продукти, които включват пациенти с тежка хемофилия А. PTPs (previously treated patients) = лекувани в миналото пациенти

** включва екстравазация на мястото на инжектиране, хематом, болка на мястото на инфузията, сърбеж, оток

*** обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив

Педиатрична популация

При завършени клинични проучвания със 71 лекувани в миналото педиатрични пациенти, честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца са били подобни на тези при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са съобщавани симптоми на предозиране с рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код: B02BD02

Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се влива на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

Iblias не съдържа фактора на von Willebrand.

Фармакодинамични ефекти

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е удължено при хора с хемофилия. Определянето на aPTT е конвенционален *in vitro* тест за биологичната активност на фактор VIII. Лечението с rFVIII нормализира aPTT подобно на постигнатото с получения от плазма фактор VIII.

Клинична ефикасност и безопасност

Контрол и превенция на кръвене

Проведени са две многоцентрови, отворени, кръстосачи, неконтролирани, рандомизирани проучвания при лекувани преди това възрастни/юноши с тежка форма на хемофилия А (< 1%) и едно многоцентрово, отворено, неконтролирано проучване при лекувани преди това деца на възраст < 12 години с тежка хемофилия А.

Общо 204 индивиди са били включени в програмата от клинични проучвания, 153 индивиди ≥ 12 години и 51 индивиди < 12 години. 140 индивиди са лекувани в продължение на най-малко 12 месеца, а 55 от тях - с медиана на продължителността 24 месеца.

Таблица 3: Потребление и честота на общия успех (пациенти само с профилактично лечение)

	По-малки деца (0 < 6 години)	По-големи деца (6 < 12 години)	Юноши и възрастни 12-65 години			Общо
			Проучване 1	Проучване 2 Прилагане 2 х/седм ица	Проучване 2 Прилагане 3 х/седм ица	
Участници в проучването	25	26	62	28	31	172
Доза/профилактична инжекция, IU/kg ТМ медиана (мин, макс)	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21; 43 IU/kg)	30 IU/kg (21; 34 IU/kg)	37 IU/kg (30; 42 IU/kg)	32 IU/kg (21; 58 IU/kg)
ABR - всички кръвоизливи (медиана, Q1, Q3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Доза/инжекция за лечение на кървене Медиана (мин, макс)	39 IU/kg (21; 72 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
Степен на успеваемост*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR (*annualized bleed rate*) - нормализирана на една година честота на кървене

Q1 първо тримесечие; Q3 трето тримесечие

ТМ: телесна маса

* Степен на успеваемост се определя като % от кръвоизливи, лекувани успешно с ≤ 2 инфузии

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният (ФК) профил на Iblas е оценен при РТР с тежка форма на хемофилия А след 50 IU/kg при 21 индивида на възраст ≥ 18 години, 5 индивида на възраст ≥ 12 и < 18 години и 19 индивида на възраст < 12 .

Разработен е един популационен ФК модел на базата на налични измервания на FVIII (от интензивно вземане на проби за ФК и проби от възстановяването) в хода на 3 клинични проучвания, които позволяват изчисляване на ФК параметри за индивидите в отделните проучвания. Таблица 4 по-долу представя ФК параметри на базата на популационния ФК модел.

Таблица 4: ФК параметри (геометрична средна (%CV)), базирани на хромогенен тест. *

ФК параметър	≥ 18 години N=109	12-< 18 години N=23	6-< 12 години N=27	0-< 6 години N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.час/dl) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/час/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* Въз основа на популационните ФК оценки

** AUC изчислена за доза 50 IU/kg

Повторни ФК измервания след 6 до 12 месеца профилактично лечение с Iblis не показват никакви значими промени във ФК характеристики след продължително лечение.

В едно международно проучване, включващо 41 клинични лаборатории, е проучено представянето на Iblis при FVIII:C тестове и сравнено с това на наличен на пазара продукт, съдържащ пълноверижен rFVIII. За двата продукта са установени сходни резултати. FVIII:C на Iblis може да се измери в плазмата с едноетапни тестове за кръвосъсирване, както и чрез хромогенен тест при използване на рутинните за всяка лаборатория методи.

Анализът на всички документирани *нарастващи* възстановявания при предварително лекувани пациенти показва медиана на повишаване > 2% (> 2 IU/dl) на IU/kg телесна маса при Iblis. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма. Няма значима промяна в хода на 6-12-месечния период на лечение.

Таблица 5: Фаза III *нарастващи* резултати за възстановяване

Участници в изследването	N=115
Резултати от хромогенния тест Медиана; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Резултати от едноетапния тест Медиана; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични, *in vitro* проучвания за генотоксичност и краткосрочна токсичност при многократно прилагане. Не са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане по-дълги от 5 дни, проучвания за репродуктивна токсичност и канцерогенност. Приема се, че подобни проучвания нямат значение поради синтез на антитела срещу хетероложни човешки протеини при животни. (Също така FVIII е присъщ за организма протеин и за него не е известно да има никакви ефекти върху репродукцията или карциногенни ефекти.)

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза

Хистидин

Глицин

Натриев хлорид

Калциев хлорид

Полисорбат 80

Разтворител
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

За разтваряне и инжектиране трябва да се използват само предоставените набори за инфузия, тъй като може да има неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване след разтваряне разтваряне в продължение на 3 часа при стайна температура.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C).

Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

През целия срок на годност 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при температура до 25 °C за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на срока на годност, обозначен върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложения или имплантиране

Всяка опаковка Ibliss съдържа:

- един флакон с прах (10 ml прозрачен флакон от стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка)
- един флакон с разтворител (6 ml флакон от стъкло тип I със сиви хлорбутилови гумени запушалки и алуминиева обкатка)
- допълнителна опаковка с:
 - 1 филтърно устройство за преливане 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 набор за венепункция
 - 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
 - 2 тампона със спирт за еднократна употреба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на Iblis.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор.

Iblis прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml или 5,0 ml вода за инжекции) с помощта на приложеното стерилно филтърно устройство за преливане на флакони. За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някоя от принадлежностите в опаковката е разпечатана или повредена, не трябва да я използвате. След разтваряне разтворът е бистър. Лекарствата за парентерална употреба трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в него и за промени в цвета. Не използвайте Iblis, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля обратно през стерилното филтърно устройство за преливане на флакони в стерилната спринцовка за еднократна употреба (и двете приложени). Iblis трябва да се разтвори и приложи с помощта на съдържащите се във всяка опаковка принадлежности (адаптер за флакон, флакон с вода за инжекции, спринцовка за еднократна употреба, набор за венепункция).

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтрирането се получава с помощта на адаптера за флакон.

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1077/001 - Iblis 250 IU
EU/1/15/1077/002 - Iblis 500 IU
EU/1/15/1077/003 - Iblis 1000 IU
EU/1/15/1077/004 - Iblis 2000 IU
EU/1/15/1077/005 - Iblis 3000 IU

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (ПМПЕ): С цел да проучи безопасността и ефикасността на Iblis при нелекувани в миналото пациенти, ПРУ ще представи резултатите от текущото проучване „13400 - Leopold Kids Part B“.	12/2018
Постмаркетингово проучване за ефикасност (ПМПЕ): С цел да проучи безопасността и ефикасността при продължително лечение с Iblis, ПРУ ще представи резултатите от текущото проучване „13400 - Leopold Kids extension“.	12/2020

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Iblias 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 флакон: 250 IU октоког алфа (100 IU/ml след разтваряне)
1 флакон: 500 IU октоког алфа (200 IU/ml след разтваряне)
1 флакон: 1 000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)
1 флакон: 2 000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)
1 флакон: 3 000 IU октоког алфа (600 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Захароза, хистидин, глицин, натриев хлорид, калиев хлорид, полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах
1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции
1 флакон с 5 ml вода за инжекции
Една опаковка на набора съдържа:
- 1 филтърно устройство за преливане 20/20 [Mix2Vial]
- 1 набор за венепункция
- 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
- 2 тампона със спирт за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение. Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява до 25 °C):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета. Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1077/001 - Iblias 250 IU
EU/1/15/1077/002 - Iblias 500 IU
EU/1/15/1077/003 - Iblias 1000 IU
EU/1/15/1077/004 - Iblias 2000 IU
EU/1/15/1077/005 - Iblias 3000 IU

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ibias 250
Ibias 500
Ibias 1000
Ibias 2000
Ibias 3000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ibias 250 IU прах за инжекционен разтвор
Ibias 500 IU прах за инжекционен разтвор
Ibias 1000 IU прах за инжекционен разтвор
Ibias 2000 IU прах за инжекционен разтвор
Ibias 3000 IU прах за инжекционен разтвор
рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU (октоког алфа) (100 IU/ml след разтваряне)
500 IU (октоког алфа) (200 IU/ml след разтваряне)
1 000 IU (октоког алфа) (400 IU/ml след разтваряне)
2 000 IU (октоког алфа) (400 IU/ml след разтваряне)
3 000 IU (октоког алфа) (600 IU/ml след разтваряне)

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml [за разтваряне на концентрации 250/500/1 000 IU]
5 ml [за разтваряне на концентрации 2 000/2 000 IU]

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Iblias 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Iblias 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа)
(Recombinant human coagulation factor VIII (octocog alfa))

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Iblias и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Iblias
3. Как да използвате Iblias
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iblias
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Iblias и за какво се използва

Iblias е лекарство, което съдържа активното вещество човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII, наричан още октоког алфа. Iblias е получен чрез рекомбинантна технология без добавяне на никакви компоненти от човешки или животински произход в процеса на производство. Фактор VIII е протеин, който естествено се съдържа в кръвта и участва в нейното съсирване.

Iblias се използва за лечение и предпазване от кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Iblias

Не използвайте Iblias

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 и в края на точка 2).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Не използвайте Iblias, ако някое от двете горепосочени се отнася за Вас. Ако не сте сигурни за това, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Обърнете специално внимание при лечението с Iblías и говорете с Вашия лекар или фармацевт ако:

- почувствате стягане в гърдите, замайване (включително, когато се изправяте от седнало или легнало положение), копривна треска, сърбящ обрив (уртикария), хриптене, или Ви се гади или Ви прималява. Това може да са признаци за рядка тежка остра алергична реакция (анафилактична реакция) към Iblías. Ако тези оплаквания се появят, веднага **спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза Iblías. Образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с Iblías, незабавно информирайте Вашия лекар.
- преди при Вас са се образували инхибитори към фактор VIII към различен продукт. Ако преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложени на риск от повторна поява на инхибитор.
- са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето.
- имате нужда от централен венозен катетър (ЦВК) за приложението на Iblías. Възможно е да сте с риск за свързани с ЦВК усложнения, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Други лекарства и Iblías

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Деца и юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят за пациенти от всички възрастови групи, възрастни и деца.

Бременност и кърмене

Няма опит с използването на продукти с фактор VIII по време на бременност и кърмене, понеже хемофилия А рядко се появява при жени. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Малко вероятно е Iblías да повлияе фертилитета при пациенти от мъжки или женски пол, понеже активното вещество е налично естествено в организма.

Шофиране и работа с машини

Ако почувствате замайване или някакви други симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и реагирате, не шофирайте и не използвайте машини, докато реакцията не отзвучи.

Iblías съдържа натрий

Това лекарство съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, и по тази причина се приема, че практически не съдържа натрий.

Документация

Препоръчва се всеки път, когато използвате Iblías, да документирате името и партидния номер на продукта.

3. Как да използвате Iblias

Лечението с Iblias ще бъде започнато от лекар с опит в лечението на пациенти с хемофилия А. Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечение на кръвотечение

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да я получавате, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Лекарят трябва винаги да коригира дозата и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. Колко Iblias трябва да използвате и колко често трябва да го използвате зависи от много фактори като:

- Вашето тегло
- тежестта на Вашата хемофилия
- къде е кръвотечението и доколко то е сериозно
- дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите
- нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

Профилактика на кръвотечение

Ако използвате Iblias за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесна маса, инжектиран два или три пъти на седмица. В някои случаи, специално при помлади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Лабораторни изследвания

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместителното лечение чрез коагулационен анализ.

Употреба при деца и юноши

Iblias може да се използва при деца от всички възрасти. При деца на възраст под 12 години е възможно да са необходими по-високи дози или по-чести инжекции, отколкото тези необходими при възрастни.

Пациенти с инхибитори

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да е необходимо да използвате по-голяма доза Iblias за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде друг продукт. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишавайте дозата Iblias, за да контролирате Вашето кръвотечение, без да се консултирате с Вашия лекар.

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено е необходимо лечението с Iblias за хемофилия да продължи цял живот.

Как се дава Iblias

Това лекарство трябва да се инжектира във вена в продължение на 2 до 5 минути в зависимост от общия обем и усещането Ви за комфорт, и трябва да се използва в рамките на 3 часа след разтваряне.

Как Iblias се приготвя за приложение

Да се използват само изделията, предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези принадлежности не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някоя от принадлежностите в опаковката е разпечатана или повредена, не я използвайте.

Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. **Извършвайте филтруването** като използвате филтърното устройство за преливане Mix2Vial.

Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Не използвайте разтвори, съдържащи видими частици или които са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте **подробните инструкции за разтваряне и приложение, предоставени в края на тази листовка.**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Iblias

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII. Ако сте използвали повече от необходимата доза Iblias, моля кажете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Iblias

- Приложете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** използвайте двойна доза, за да компенсирате на пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Iblias

Не спирайте да използвате Iblias без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **алергични реакции** или анафилактичен шок (нечеста, тежка алергична реакция, засягаща кръвното налягане и дишането). В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, **спрете веднага инжектирането/инфузията и веднага говорете с Вашия лекар**. Всеки от следните симптоми **по време на инжектиране/инфузия** може да е ранен сигнал за алергични и анафилактични реакции:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замаяност
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

При пациенти, които са провели предходно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), може да са образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) нечесто (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако това се случи, Вашето лекарство може да спре да действа както трябва и може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва веднага да се свържете с Вашия лекар.

Други възможни нежелани лекарствени реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- увеличени лимфни възли (пудуване под кожата на шията, подмишниците или

- слабините)
- сърцебиене (усещане, че сърцето Ви бие силно, бързо, или неправилно)
- ускорен пулс
- стомашна болка или дискомфорт
- лошо храносмилане
- повишена температура
- болка или дискомфорт в гърдния кош
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. подкожно кървене, силен сърбеж, подуване, чувство на парене, временно зачервяване)
- главоболие
- замаяност
- трудно заспиване
- обрив/сърбящ обрив

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- алергични реакции, включващи тежка внезапна алергична реакция
- дисгеузия (странен вкус)
- уртикария (сърбящ обрив)
- пристъпно зачервяване (зачервяване на лицето)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Iblis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Лекарството да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Можете да съхранявате това лекарство при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца, ако е във външната картонена опаковка. Ако съхранявате това лекарство при стайна температура, срокът му на годност изтича след 12 месеца или на датата на изтичане на срока на годност, ако тя е по-рано.

Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

Не съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Iblías

Прах

Активното вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа). Всеки флакон Iblías съдържа номинално 250, 500, 1 000, 2 000 или 3 000 IU октоког алфа.

Другите съставки са захароза, хистидин, глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, полисорбат 80 (*вижте края на точка 2*).

Разтворител

Вода за инжекции.

Как изглежда Iblías и какво съдържа опаковката

Iblías се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледожълт прах или компактна маса. След разтваряне разтворът е бистър.

С всяка опаковка от това лекарство се доставят принадлежностите, необходими за разтваряне и приложение на това лекарство.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited

Tel: +44 (0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV

Tel: +31-(0) 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43-(0)1-80101-2463

Polska

CSL Behring sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.

Tel: +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.

Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

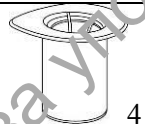
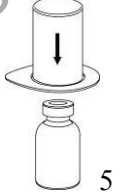
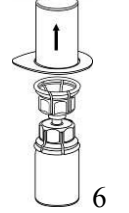
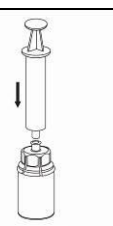
CSL Behring UK Limited

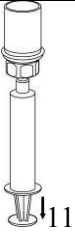
Tel: +44 (0)1444 447405

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Подробни инструкции за разтваряне и приложение на Iblis с помощта на филтърното устройство за преливане Mix2Vial:

1.	Измийте ръцете си грижливо със сапун и топла вода.	
2.	Затоплете и двата неотворени флакона в ръцете си до комфортна температура (да не превишава 37 °C)	
3.	Уверете се, че отчупващите се капачки на флаконите за продукта и разтворителя са отстранени и запушалките са обработени с антисептичен разтвор и са били оставени да изсъхнат преди отваряне на опаковката на Mix2Vial.	
4.	Отворете опаковката на Mix2Vial като забелите капака. Не махайте Mix2Vial от блистерната опаковка!	
5.	Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и задръжте флакона здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и натистнете шилото на синия край на адаптера право надолу през запушалката на флакона с разтворителя.	
6.	Внимателно отстранете блистерната опаковка от комплекта Mix2Vial като държите ръба и теглите вертикално нагоре. Уверете се, че изтегляте само блистерната опаковка, а не целия Mix2Vial комплект.	
7.	Поставете флакона с продукта на равна и твърда повърхност. Обърнете флакона с разтворителя заедно с прикрепения Mix2Vial комплект и натиснете шилото на прозрачния край на адаптера право надолу през запушалката на флакона с продукта. Разтворителят автоматично ще изтече във флакона с продукта.	
8.	С една ръка хванете края на Mix2Vial комплекта към продукта, а с другата ръка хванете края към разтворителя и внимателно отвийте комплекта по посока обратна на часовниковата стрелка на две части. Изхвърлете флакона с разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптер.	
9.	Леко завъртете флакона с продукта заедно с прикрепения към него прозрачен адаптер, докато веществото се разтвори напълно. Не го тръскайте. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици и за промени в цвета. Не използвайте разтвори, които съдържат видими частици, или които са мътни.	
10.	Аспирирайте въздух в една празна стерилна спринцовка. Докато флаконът с продукта е изправен, свържете спринцовката към адаптера тип Luer Lock на Mix2Vial чрез завиване по посока на часовниковата стрелка. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.	

11. Докато държите буталото на спринцовката натиснато, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката като изтеглите буталото бавно.	
12. Сега, след като разтворът е бил прехвърлен в спринцовката, дръжте здраво цилиндъра и (буталото остава надолу) и откачете прозрачния Mix2Vial адаптер от спринцовката чрез развиване по посока обратна на часовниковата стрелка. Като държите спринцовката изправена, отстранете напълно наличния въздух като натиснете буталото.	
13. Поставете турникет.	
14. Определете мястото за инжектиране и почистете кожата с тампон със спирт.	
15. Пробийте вената и обезопасете набора за венепункция с лепенка.	
16. Оставете малко кръв да се върне към отворения край на набора за венепункция и след това прикрепете спринцовката с разтвора. Уверете се, че кръвта не влиза в спринцовката.	
17. Свалете турникета.	
18. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на 2 до 5 минути, като контролирате визуално позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да зависи от Вашия комфорт, но не трябва да бъде по-висока от 2 ml в минута.	
19. Ако е необходимо прилагане на допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с продукта, разтворен по описания по-горе начин.	
20. Ако не е необходима друга доза, отстранете набора за венепункция и спринцовката. Натискайте силно тампона върху мястото на инжектиране на опънатата ръка за приблизително 2 минути. На края поставете малка стягаща превръзка върху мястото на инжектиране и евентуално добавете лепенка, ако е необходимо.	

Приложение IV

Научни заключения

Научни заключения

Понастоящем лечението на вродена хемофилия се базира на профилактична терапия или заместителна терапия с коагулационен фактор VIII (FVIII) при необходимост. Заместителната терапия с FVIII може основно да се категоризира в два обширни класа продукти: извлечени от плазма (pdFVIII) и рекомбинантни (rFVIII) FVIII. В Европейския съюз са издадени разрешения за употреба на голямо разнообразие от отделни продукти, съдържащи pdFVIII и rFVIII.

Основното усложнение на терапията с FVIII е възникването на алоантитела на IgG (инхибитори), които неутрализират активността на FVIII, причинявайки загуба на контрол върху кръвенето. Лечението на пациенти, които са развили инхибитори, налага внимателно индивидуално управление, като може да се наблюдава резистентност към терапията.

Лечението с pdFVIII, както и с rFVIII може да доведе до развитие на инхибитори (измерени по метода „Наймеген“ на анализа по Бетезда и дефинирани като $\geq 0,6$ Бетезда единици (BU) за инхибитори с „нисък титър“ и >5 BU за инхибитори с „висок титър“).

Развитие на инхибитори при пациенти с хемофилия А, приемащи продукти с FVIII, се наблюдава предимно при нелекувани преди това пациенти (НПП) или минимално лекувани пациенти (МЛП), които са все още в рамките на първите 50 дни на експозиция (ДЕ) на лечението. При лекувани преди това пациенти (ЛПП) е по-малко вероятно да възникнат инхибитори.

Известните рискови фактори за развитие на инхибитори могат да се групират на фактори, свързани с пациента, и фактори, свързани с лечението:

- Рисковите фактори, свързани с пациента, включват вид мутация на ген F8, тежест на хемофилията, етническа принадлежност, семейна анамнеза за развитие на инхибитори и вероятно състава на HLA-DR (човешки левкоцитен антиген - антиген D свързан).
- Факторите, свързани с лечението, включват интензивност на експозицията, брой дни на експозиция (ДЕ), лечение по необходимост, представляващо по-голям риск от профилактика, особено в контекста на сигнали за опасност като травма или операция, както и младата възраст при първо лечение, представляваща по-висок риск.

Все още не е установено дали има значителни разлики при риска от развитие на инхибитори между различните видове заместителни продукти, съдържащи FVIII. Различията между продуктите във всеки клас FVIII, а оттам и в диференциалните рискове между отделните продукти, са биологично правдоподобни. Класът pdFVIII се състои от продукти със или без фактор на фон Вилебранд (VWF), като тези с VWF съдържат различни нива на VWF. Някои експериментални проучвания предлагат роля за VWF, състояща се в предпазване на FVIII епитопи от разпознаване от антиген-представящите клетки, като по този начин се намалява имуногенността, макар че това остава само на теория. VWF не присъства в rFVIII, но е налице значителна хетерогенност в рамките на класа rFVIII, например поради различните прилагани производствени процеси с широка гама продукти от различни производители, произвеждани през последните 20 години. Тези различни производствени процеси (включително различните клетъчни линии, използвани за проектиране на продукти с rFVIII), могат на теория да доведат до диференциална имуногенност.

През май 2016 г. в New England Journal of Medicine е публикувано открито, рандомизирано, контролирано изпитване, целящо да изследва честотата на поява на инхибитори между двата класа (продукти с pdFVIII спрямо продукти с rFVIII)¹. Това изпитване, известно като проучването SIPPET („Изследване на инхибитори при малки деца, изложени на плазмени

¹ F. Peyvandi et al. “A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A” N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

продукти“), е проведено, за да оцени относителния риск на инхибиторите при пациенти, лекувани с pdFVIII в сравнение с rFVIII. То установява, че при пациентите, лекувани с продукти, съдържащи rFVIII, има 87% по-висока честота на поява на всички инхибитори в сравнение с пациентите, лекувани с pdFVIII (който съдържа VWF) (коефициент на риска, 1,87; 95% ДИ, 1,17 до 2,96).

На 6 юли 2016 г. Paul-Ehrlich-Institut Germany инициира сезиране, по силата на член 31 на Директива 2001/83/ЕО, произтичащо от данните за фармакологична бдителност, и поиска от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) да извърши оценка на потенциалното въздействие на резултатите от проучването SIPPET върху разрешенията за употреба на съответните продукти, съдържащи FVIII, както и да издаде препоръка относно това дали те трябва да бъдат запазени, изменени, временно преустановени или отменени и дали трябва да се въведат мерки за намаляване на риска. Сезирането акцентира върху риска от развитие на инхибитори при НПП.

В допълнение към скорошната публикация за проучването SIPPET, притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) бяха помолени да представят оценка на потенциалното въздействие на резултатите от това проучване, както и други съответни данни за безопасност по отношение на развитието на инхибитори при НПП, върху разрешенията за употреба на техните продукти, съдържащи FVIII, включително обмисляне на мерки за намаляване на риска.

Водещите автори на проучването SIPPET също бяха поканени да отговорят на списък от въпроси, касаещи методите и резултатите от проучването, както и да представят своите заключения на пленарната среща на PRAC през февруари 2017 г. Информацията, предоставена от водещите автори на проучването SIPPET по време на процеса на сезиране, също е взета предвид от PRAC при изготвяне на заключението.

Клинично обсъждане

Публикувани обсервационни проучвания

Отговорите на ПРУ се позовават на редица публикувани обсервационни проучвания (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKNCDO и други), чиято цел е била да оценят диференциалните рискове от развитие на инхибитори между класовете pdFVIII и rFVIII, както и какъвто и да било диференциален риск от развитие на инхибитори между продуктите в рамките на класа rFVIII.

Тези проучвания дават различни резултати и страдат от ограниченията на обсервационните проучвания, по-специално от възможна систематична грешка, свързана с подбора. Рискът от развитие на инхибитори е многофакторен (освен всеки предполагаем риск, свързан с продукта) и такива проучвания невинаги са в състояние да съберат информация за съответните ковариати и да приспособят анализите по съответния начин; остатъчното обсъждане неизбежно представлява значителна неопределеност. Освен това с течение на времето са настъпили промени в производствения процес на отделните продукти, както и промени в режимите на лечение между центровете, поради което невинаги са възможни „успоредни“ сравнения между продуктите. Тези фактори затрудняват и усложняват регулирането на подобни проучвания и тълкуването на резултатите.

Проучването CANAL² не открива данни за разлика между класовете, включително продукти с pdFVIII със значително количество фактор на фон Вилебранд; за „клинично значими“

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

инхибитори коригираният коефициент на риска е 0,7 (95% ДИ 0,4-1,1), а за инхибитори с висок титър (≥ 5 BU) е 0,8 (95% ДИ 0,4-1,3).

Проучването RODIN/Pednet³ също не открива данни за различие между класовете относно риска от инхибитори между всички продукти с pdFVIII спрямо всички продукти с rFVIII; за „клинично значими“ инхибитори коригираният коефициент на риска е 0,96 (95% ДИ 0,62-1,49), а за инхибитори с висок титър (≥ 5 BU/ml) е 0,95 (95% ДИ 0,56-1,61). Това проучване обаче открива данни за повишен риск от инхибитори (всички и с висок титър) за 2^{по} поколение rFVIII октоког алфа (Kogenate FS/Helixate NexGen) в сравнение с 3^{то} поколение rFVIII актоког алфа (което е установено единствено от данни за Advate).

Подобно на RODIN/Pednet, проучването UKHCDO установява значителен повишен риск от инхибитори (всички и с висок титър) за Kogenate FS/Helixate NexGen (2^{по} поколение rFVIII) в сравнение с Advate (3^{то} поколение rFVIII). Това обаче става незначително при изключване на пациентите от Обединеното кралство (включени също в проучването RODIN/Pednet). Налице са и данни за повишен риск при Refacto AF (друг 3^{то} поколение rFVIII) спрямо Advate, но само за развитие на всички инхибитори. Подобно на проучването UKHCDO, проучването FranceCoag също не установява значителен повишен риск за който и да е от продуктите с rFVIII спрямо Advate при изключване на пациентите от Франция (също в проучването RODIN/Pednet).

Преди настоящото сезиране се отбелязва, че PRAC вече е взел предвид заключенията от проучванията RODIN/Pednet, UKHCDO и FranceCoag за разрешението за употреба в ЕС на продукти, съдържащи FVIII. През 2013 г. PRAC излезе със заключение, че резултатите от RODIN/Pednet не са достатъчно надеждни да подкрепят заключението, че Kogenate FS/Helixate NexGen се свързва с повишен риск от развитие на инхибитори на фактор VIII в сравнение с други продукти. През 2016 г. PRAC взе под внимание резултатите от мета-анализа на всичките три проучвания (RODIN/Pednet, UKHCDO и FranceCoag studies) и отново стигна до заключение, че наличните към момента данни не потвърждават, че Kogenate Bayer/Helixate NexGen се свързва с повишен риск от инхибитори на фактор VIII в сравнение с други продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, при НПП.

Спонсирани от ПРУ проучвания

ПРУ предоставиха анализ на развитието на инхибитори с нисък и с висок титър при НПП с тежка хемофилия А (FVIII $< 1\%$) от всички клинични изпитвания и обсервационни проучвания, проведени с тези продукти, заедно с критично обсъждане на ограниченията на тези проучвания.

Данните са взети от много широк обхват от хетерогенни проучвания на различни продукти и в различни периоди. Много от тези проучвания са в малък мащаб и не са конкретно проектирани да оценят риска от инхибитори при НПП с хемофилия А. Тези проучвания са предимно с едно рамо и не предоставят данни за извършване на сравнителен анализ (между pdFVIII и rFVIII като сравнение на класове или в рамките на класа rFVIII). Все пак общите оценки за честотата на развитие на инхибитори от тези проучвания за отделни продукти в общи линии съответстват на резултатите от обсервационни проучвания в голям мащаб.

При по-мощните и по-значими проучвания на продукти с pdFVIII наблюдаваната честота на развитие на инхибитори (често без да се посочва нисък или висок титър) варира от 3,5 до 33%, като в повечето случаи е около 10-25%. В много случаи обаче е предоставена малко информация относно методите, пациентските популации и естеството на инхибиторите, за да се оцени информацията в контекста на по-скорошни публикувани данни. За повечето продукти, съдържащи rFVIII, е налична по-нова и по-уместна информация от клинични изпитвания при НПП. Честотата на развитие на инхибитори в тези проучвания варира от 15 до

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

38% за всички инхибитори и от 9 до 22,6% за инхибитори с висок титър, т.е. в рамките на „много честа“.

PRAC също взе предвид междинните резултати, предоставени от ПРУ от текущи проучвания на CSL (CRD019_5001) и Bayer (Leopold KIDS, 13400, част B.).

Освен това PRAC разглежда клинични изпитвания и научната литература за *de novo* инхибитори при ЛПП. Анализът показва, че честотата на развитие на инхибитори е много по-ниска при ЛПП в сравнение с НПП. Наличните данни показват, че при много проучвания, включително регистъра EUHASS (Европейска система за наблюдение на безопасността при хемофилия) (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) честотата може да бъде класифицирана като „нечеста“.

Проучването SIPPET

Проучването SIPPET е открито, рандомизирано, многоцентрово, многонационално изпитване, изследващо честотата на възникване на неутрализиращи алоантитела при пациенти с тежка вродена хемофилия А (концентрация на FVIII в плазма < 1%) при употреба на концентрат pdFVIII или концентрат rFVIII. Допустими за участие пациенти (възраст < 6 години, мъжки пол, тежка хемофилия А, без предходно лечение с какъвто и да е концентрат FVIII или само минимално лечение с кръвни компоненти) са включени от 42 центъра. Първичните и вторичните резултати, оценени в проучването, са съответно честотата на възникване на всички инхибитори ($\geq 0,4$ BU/ml) и честотата на възникване на инхибитори с висок титър (≥ 5 BU/ml).

Инхибитори развиват 76 пациенти, от които 50 имат инхибитори с висок титър (≥ 5 BU). Инхибитори развиват 29 от общо 125 пациенти, лекувани с pdFVIII (20 пациенти развиват инхибитори с висок титър), и 47 от общо 126 пациенти, лекувани с rFVIII (30 пациенти развиват инхибитори с висок титър). Кумулативната честота на възникване на всички инхибитори е 26,8% (95% доверителен интервал [ДИ], 18,4 до 35,2) с pdFVIII и 44,5% (95% ДИ, 34,7 до 54,3) с rFVIII; кумулативната честота на възникване на инхибитори с висок титър е съответно 18,6% (95% ДИ, 11,2 до 26,0) и 28,4% (95% ДИ, 19,6 до 37,2). При регресионните модели на Cox за първичната крайна точка на всички инхибитори rFVIII се свързва с 87% по-висока честота, отколкото pdFVIII (коефициент на риска 1,87; 95% ДИ, 1,17 до 2,96). Тази връзка се наблюдава последователно при многовариантен анализ. За инхибиторите с висок титър коефициентът на риска е 1,69 (95% ДИ, 0,96 до 2,98).

Ad hoc среща на експертна група

PRAC разглежда становищата, изразени от експерти, по време на ad hoc среща. Експертната група е на мнение, че са взети под внимание съответните налични източници на данни. Експертната група изразява предположение, че са необходими допълнителни данни, за да се установи дали са налице клинично значими разлики в честотата на развитие на инхибитори между различните продукти с фактор VIII, както и че по принцип подобни данни следва да се събират отделно за отделните продукти, тъй като степента на имуногенност е трудно да се обобщи при различните класове продукти (напр. рекомбинантни спрямо извлечени от плазма).

Експертите също се съгласяват, че степента на имуногенност на различните продукти е като цяло адекватно представена чрез измененията на КХП, предложени от PRAC, изтъквайки клиничната значимост на развитието на инхибитори (в частност инхибитори с нисък титър

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

спрямо такива с висок титър), както и степента, определена като „много честа“ при НПП и „нечеста“ при ЛПП. Експертите предлагат също да се проведат проучвания, които биха могли допълнително да определят имуногенните свойства на лекарствените продукти, съдържащи фактор VIII (напр. механистични, обсервационни проучвания).

Обсъждане

PRAC счита, че, като проспективно рандомизирано изпитване, проучването SIPPET избягва много от ограниченията на дизайна на проведените до момента обсервационни и базирани на регистър проучвания за оценка на риска от развитие на инхибитори при НПП. Все пак PRAC е на мнение, че съществуват неясноти по отношение на заключенията от проучването SIPPET, които не допускат извода, че е налице по-висок риск от развитие на инхибитори при НПП, лекувани с продукти, съдържащи rFVIII, в сравнение с продукти, съдържащи pdFVIII, изследвани в това клинично изпитване, както е подробно представено по-долу:

- Анализът на SIPPET не позволява да се направят конкретни за продукта заключения, тъй като проучването се отнася само за малък брой определени продукти, съдържащи FVIII. Проучването не е проектирано и не разполага с възможността да генерира достатъчно данни, специфични за продукта, а оттам и да достигне до каквито и да било заключения относно риска от развитие на инхибитори за отделни продукти. По-конкретно, само 13 пациенти (10% от рамото с FVIII) са получили трето поколение продукт с rFVIII. Все пак, въпреки липсата на солидни данни в подкрепа на диференциалните рискове между продуктите с rFVIII, диференциалните рискове не могат да бъдат изключени, тъй като това е хетерогенен клас продукти с различия в състава и формата. Поради тази причина има висока степен на несигурност около екстраполирането на резултатите от SIPPET към целия клас rFVIII, особено за наскоро разрешени продукти с rFVIII, които не са включени в проучването SIPPET.
- Проучването SIPPET има методологични ограничения, с особена несигурност относно това дали процесът на рандомизация (размер на блока 2) може да е допринесъл за наличие в проучването на систематична грешка, свързана с подбора.
- Наблюдават се и отклонения от окончателния протокол и плана за статистически анализ. Опасенията от статистическа гледна точка включват факта, че не е публикуван предварително определен първичен анализ, и факта, че проучването е спряно преждевременно след публикуване на проучването RODIN, което показва, че Kogenate FS може да е свързан с повишен риск от образуване на инхибитори. Макар че това не би могло да бъде предотвратено, ранното прекратяване на открито проучване поражда възможността от систематична грешка, свързана с изследователя, както и повишаване на вероятността от откриване на ефект, който не е налице.
- Режимите на лечение в ЕС са различни от тези в проучването SIPPET. Значимостта за клиничната практика в ЕС (и съответно за продуктите, предмет на тази процедура) е следователно под въпрос. Не е сигурно дали резултатите от SIPPET могат да бъдат екстраполирани към риска от инхибитори при НПП в настоящата клинична практика в ЕС, тъй като модалността и интензитета на лечението са предложени като рискови фактори за развитие на инхибитори в предишни проучвания. Преди всичко КХП за ЕС не включва изменена профилактика (както е определена в проучването SIPPET) като разрешена дозировка, а въздействието на очевидния дисбаланс в неуточнените други комбинации на модалност на лечението върху резултатите от SIPPET е неизвестно. По тази причина остава неясно дали същият диференциален риск от развитие на инхибитори, наблюдаван в проучването SIPPET, би бил очевиден при пациентски популации, лекувани чрез рутинни грижи в други държави, където модалността на

лечението (т.е. първична профилактика) се различава от тази в проучването. Допълнителните пояснения, предоставени от авторите на SIPPET, не разсейват напълно тази неяснота.

След като разгледа посочените по-горе резултати от SIPPET, публикуваната литература и всичката информация, предоставена от ПРУ, както и възгледите, изразени от експертите по време на извънредната експертна среща, PRAC стигна до заключението, че:

- Развитието на инхибитори е идентифициран риск и при продуктите с pdFVIII, и при тези с rFVIII. Въпреки че клиничните проучвания за някои отделни продукти установяват ограничен брой случаи на развитие на инхибитори, това са по-скоро проучвания в малък мащаб и с методологични ограничения или такива, които не са подходящо проектирани за оценка на този риск.
- Продуктите с FVIII са хетерогенни и не може да се изключи вероятността за различна честота на развитие на инхибитори между отделните продукти.
- Отделни проучвания идентифицират широк обхват от развитие на инхибитори при различни продукти, но директната сравнимост на резултатите от проучванията е ненадеждна поради разнообразието от методи на изследване и пациентските популации с течение на времето.
- Проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогенността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти (включително наскоро разрешени продукти), които не са включени в тези проучвания.
- В заключение PRAC отбелязва, че към днешна дата повечето проучвания, оценяващи диференциалния риск от развитие на инхибитори между класове продукти с FVIII, страдат от редица потенциални методологични ограничения и въз основа на разгледаните налични данни няма ясни и последователни доказателства, за да се предположат различия в относителния риск между класовете продукти с FVIII. По-конкретно, резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и наблюдателните проучвания, включени от отговорите на ПРУ, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII.

С оглед на гореизложеното PRAC препоръчва следните актуализации на точки 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП, както и точки 2 и 4 от листовката за продуктите, съдържащи FVIII, показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), както следва:

- Точка 4.4 от КХП следва да се измени, така че да включва предупреждение относно клиничната значимост на наблюдението на пациентите за развитие на инхибитори на FVIII (по-конкретно предупреждение за клиничните последиствия от инхибитори с нисък титър в сравнение с инхибитори с висок титър).
- По отношение на точки 4.8 и 5.1 от КХП PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват позоваване на данни от резултати от проучвания, които не позволяват да се направи категорично заключение относно риска от инхибитори за отделни продукти. Тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, подобни изложения следва да бъдат премахнати. Наличните данни са в подкрепа на честота на

развитие на инхибитори на FVIII в рамките на „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, поради което PRAC препоръчва КХП да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта. За продукти, за които точка 4.2 съдържа следното твърдение за НПП: „<Нелекувани преди това пациенти. Безопасността и ефикасността на {(свободно избрано) име} при нелекувани преди това пациенти все още не са установени. Липсват данни. >“, горепосочената честота за НПП не трябва да се прилага. По отношение на точка 5.1 всяко позоваване на проучвания за развитие на инхибитори при НПП и ЛПП следва да се премахне, освен ако проучванията не са проведени в съответствие с план за педиатрично изследване или ако проучванията предоставят солидни доказателства за честота на инхибитори при НПП, която е по-малка от „много честа“, или за ЛПП, която е различна от „нечеста“ (както е изложено в приложенията към оценъчния доклад на PRAC).

В допълнение към оценката на съвкупността на отговорите, предоставени от ПРУ за сузуктоког алфа (Obizur), PRAC е на мнение, че резултатът от тази процедура по сезиране по член 31 не се отнася за този продукт предвид показанието на Obizur (придобита хемофилия А в резултат на инхибиторни антитела срещу ендегенен FVIII) и различната целева популация.

Съотношение полза/риск

Въз основа на текущите данни от проучването SIPPET, както и данни от отделни клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включени в отговорите на ПРУ, и становищата, изразени от експертите по време на извънредната експертна среща, PRAC се съгласява, че настоящите данни не предоставят ясни и последователни доказателства за каквито и да било статистически и клинично значими разлики за риска от инхибитори между продуктите, съдържащи rFVIII, и тези, съдържащи pdFVIII. Не могат да се направят никакви заключения за ролята на VWF за предпазване от развитие на инхибитори.

Предвид факта, че това са хетерогенни продукти, това не изключва отделни продукти да бъдат свързани с повишен риск от развитие на инхибитори в текущи или бъдещи проучвания при НПП.

Отделни проучвания са идентифицирали широк обхват от честота на развитие на инхибитори при НПП при различни продукти, а проучването SIPPET не е проектирано да направи разграничение между отделните продукти във всеки клас. Поради много различни методи на изследване и пациентски популации, които са проучвани в течение на времето, както и непоследователни резултати от различните проучвания, PRAC установява, че съвкупността от всички данни не подкрепя заключението, че като клас лекарствата, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, представляват по-голям риск от развитие на инхибитори в сравнение с класа продукти, извлечени от плазма.

Освен това PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват в своята информация за продукта позоваване на данни от резултати от проучвания, които не допускат категорично заключение относно риска от развитие на инхибитори за отделни продукти. Тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, в рамките на честотите „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, PRAC препоръчва КХП да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи фактор VIII, показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта (точка 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП).

Процедура по преразглеждане

След приемането на препоръката на PRAC на заседанието на PRAC през май 2017 г. притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) LFB Biomedicaments изрази несъгласие с първоначалната препоръка на PRAC.

Предвид подробните основания, предоставени от ПРУ, PRAC извърши нова оценка на наличните данни в контекста на преразглеждането.

Обсъждане на PRAC относно основанията за преразглеждане

Проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти (включително наскоро разрешени продукти), които не са включени в тези проучвания. Резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и обсервационните проучвания, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII.

Като цяло PRAC поддържа своите заключения, че стандартизираната информация за честотата при продуктите, съдържащи FVIII, при НПП и ЛПП следва да бъде отразена в точка 4.8 от КНР, освен ако друг обхват на честота за конкретен лекарствен продукт не е демонстриран от солидни клинични проучвания, чиито резултати следва да бъдат обобщени в точка 5.1.

Експертна консултация

PRAC проведе консултация с експертна група по време на ад-хок среща по някои аспекти от подробните основания, предоставени от LFB Biomedicaments.

Като цяло експертната група подкрепя първоначалните заключения на PRAC и приема, че предложената информация за продукта осигурява адекватно ниво на подходящо информиране на предписващите лекари и пациентите относно риска от развитие на инхибитори. Не се препоръчват допълнителни съобщения относно рисковите фактори за развитие на инхибитори извън информацията за продукта и допълнителни мерки за намаляване на риска.

Групата също така приема, че в КХП не следва да бъдат включени конкретни данни относно честотата на развитие на инхибитори за всеки продукт, тъй като наличните проучвания не са достатъчно обосновани, за да се направят точни изводи за абсолютната честота за всеки продукт или за относителната честота на възникване на инхибитори между различните продукти.

Експертите подчертават, че сътрудничеството между академичните среди, индустрията и регулаторните органи трябва да се поощрява, за да могат да се събират хармонизирани данни чрез регистри.

Заключения на PRAC

В заключение, освен първоначалната оценка и процедурата по преразглеждане, PRAC поддържа своето заключение, че съотношението полза/риск при лекарствените продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и тези, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII, остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта (точка 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП).

PRAC приема препоръка на 01 септември 2017 г., която след това е разгледана от CHMP в съответствие с член 107k от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за фармакологична бдителност, за лекарствени продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор FVIII, и такива, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII (вж. Приложение I и Приложение A).
- PRAC разглежда съвкупността от данни, предоставени по отношение на риска от развитие на инхибитори за класовете продукти, съдържащи рекомбинантен FVIII, и тези, съдържащи извлечен от човешка плазма FVIII, при нелекувани преди това пациенти (НПП). Това включва публикувана литература (проучването SIPPET⁶), данни, генерирани от отделни клинични изпитвания и редица наблюдателни проучвания, предоставени от притежателите на разрешения за употреба, включително данните, генерирани при големи многоцентрови кохортни проучвания, данните, предоставени от националните компетентни органи на държавите членки на ЕС, както и отговорите, предоставени от авторите на проучването SIPPET. PRAC също така разглежда основанията, представени от LFB Biomedicaments като основа за тяхната молба за преразглеждане на препоръката на PRAC, както и становищата, изразени по време на две експертни срещи, проведени на 22 февруари и 3 август 2017 г.
- PRAC отбелязва, че прочуването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и като цяло включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти, които не са включени в тези проучвания.
- PRAC също счита, че проучванията, проведени до днешна дата, страдат от редица методологични ограничения и в крайна сметка липсват ясни и последователни данни, които да предположат различия в относителния риск между класовете продукти, съдържащи FVIII, въз основа на наличните данни. По-конкретно, резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и наблюдателните проучвания, включени от отговорите на ПРУ, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII. Предвид факта, че това са хетерогенни продукти, това не изключва отделни продукти да бъдат свързани с повишен риск от развитие на инхибитори в текущи или бъдещи проучвания при НПП.
- PRAC отбелязва, че ефикасността и безопасността на продукти, съдържащи фактор VIII, както са показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А, са установени. Въз основа на наличните данни PRAC счита, че се налага актуализиране на КХП за продуктите, съдържащи FVIII: точка 4.4 следва да се измени, така че да включва предупреждение относно клиничната значимост на наблюдението на пациентите за развитие на инхибитори на FVIII. По отношение на точки 4.8 и 5.1 PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват позоваване на данни от резултати от прочувания, които не позволяват да се направи категорично заключение относно риска от инхибитори за отделни продукти. Резултати от клинични проучвания, които не са достатъчно надеждни (напр. страдат от

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

методологични ограничения), не трябва да бъдат отразени в информацията за продукта за продукти, съдържащи FVIII. PRAC препоръчва информацията за продукта да бъде изменена по подходящ начин. Освен това, тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, в рамките на честотите „много често“ и „нечесто“ съответно за НПП и ЛПП, PRAC препоръчва информацията за продукта за тези продукти да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта.

Ето защо PRAC заключава, че съотношението полза/риск при лекарствени продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и такива, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII, остава благоприятно, като препоръчва изменения на условията на разрешенията за употреба.

Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните заключения и основания за препоръката на PRAC.