

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iblias 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250/500/1 000/2 000/3 000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa.

- Yksi ml Iblias 250 IU -valmistetta sisältää noin 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Iblias 500 IU -valmistetta sisältää noin 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Iblias 1000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (1 000 IU / 2,5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Iblias 2000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (2 000 IU / 5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Iblias 3000 IU -valmistetta sisältää noin 600 IU (3 000 IU / 5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä Euroopan farmakopean kromogeenista määritystä. Iblias-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4 000 IU/mg proteiinia.

Oktokogialfa (täyspitkä rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA)) on puhdistettu proteiini, jossa on 2 332 aminohappoa. Se tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla hamsterin munuaissoluissa (BHK, baby hamster kidney -solut), joihin ihmisen hyytymistekijä VIII:n geeni on viety. Iblias valmistetaan siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kiinteä, valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä.

Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla. Iblias-valmistetta voidaan käyttää kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuvat tekijä VIII:n puutteen vaikeusasteesta, verenvuodon määrästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII -aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa eräeseen plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemukseräiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta.

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittavat yksiköt = paino (kg) x haluttu tekijä VIII -tason nousu (% tai IU/dl) x havaitun palautumisen käänteisluku (ts. 0,5 kun palautuminen on 2 %)

Annettavan määrän ja antotiheyden määrittämisessä on tavoitteena oltava aina kliinisen tehon saavuttaminen kussakin yksittäisessä tapauksessa.

Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea seuraavissa vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana. Seuraavasta taulukosta voidaan katsoa ohjeita annostukseen vuotoepisodien aikana ja leikkauksissa:

Taulukko 1: Ohjeita annostukseen vuotoepisodien aikana ja leikkauksissa

Vuodon voimakkuus/ Kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisoodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko nivelvuoto, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja akuutit vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
<u>Leikkaus</u> Pieni leikkaus kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
Suuri leikkaus	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Iblias-valmisteen tavallinen annos nuorille (≥ 12 -vuotiaat) ja aikuisille potilaille on 20 - 40 IU painokiloa kohti kahdesti tai kolmesti viikossa. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Iblias-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole vielä varmistettu. Tietoa on rajoitetusti saatavilla.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuuden- ja tehon tutkimus on tehty 0-12-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 5.1), tietoja alle 1-vuotiaiden lasten hoidosta on saatavilla rajoitetusti. Suositellut estohoitoannokset ovat 20-50 IU/kg kahdesti viikossa, kolmesti viikossa tai joka toinen päivä, riippuen yksilöllisistä tarpeista. 12 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille annossuosituksukset ovat samat kuin aikuisille.

Antotapa

Laskimoon.

Iblias injisoidaan laskimoon 2 - 5 minuutin aikana riippuen annettavasta kokonaismäärästä. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min). Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Iblis-valmistetta käytettäessä. Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia, varhaisista merkeistä.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määritystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli 100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteen vaihdon jälkeen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu ohimenevästi alhaisen titterin inhibiittoreita tai jos inhibiittorien titteri pysyy johdonmukaisesti alhaisena verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin niillä, joilla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi. Näiden komplikaatioiden ei ole arvioitu liittyvän itse valmisteeseen.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Iblis-valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

Natriumisisältö

250/500/1 000 IU:n vahvuus

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen tämä lääkevalmiste sisältää 0,081 mmol natriumia/käyttövalmistaluuosta sisältävä injektiopullo (vastaten 1,86 mg /injektiopullo). Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

2 000/3 000 IU:n vahvuus

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen tämä lääkevalmiste sisältää 0,156 mmol natriumia/ käyttövalmistaluuosta sisältävä injektiopullo (vastaten 3,59 mg/injektiopullo). Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA) -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Tekijä VIII:lla ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Siksi tekijä VIII:aa tulisi käyttää raskauden aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Iblis ihmisen rintamaitoon. Erittymistä ei ole tutkittu eläimillä. Siksi tekijä VIII:aa tulisi käyttää imetyksen aikana vain, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Iblis-valmisteen vaikutusta eläinten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eikä sen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ole vahvistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Koska Iblis on endogeenistä tekijä VIII:aa korvaava proteiini, sillä ei odoteta olevan haittavaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jos potilailla esiintyy huimausta tai muita oireita, jotka vaikuttavat heidän keskittymis- tai reaktiokykyynsä, on suositeltavaa etteivät he aja autoa tai käytä koneita, kunnes reaktio häviää.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyy- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu ja ne voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Vasta-aineiden kehittymistä hiiren tai hamsterin proteiinille ja tähän liittyviä yliherkkyyreaktioita saattaa esiintyä.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten Iblis. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi). Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutusten yleisyys kliinisissä tutkimuksissaElinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia	Yleinen
	Tekijä VIII:n inhibiatio	Melko harvinainen (PTP)*
Sydän	Palpitaatio, sinustakykardia	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, vatsavaivat, dyspepsia	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pyreksia, epämiellyttävä tunne rintakehässä, injektioaikan reaktiot**	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyy	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Yleinen
	Dysgeusia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina, ihottuma***, allerginen dermatiitti	Yleinen
	Urtikaria	Melko harvinainen
Verisuonisto	Punoitus	Melko harvinainen

* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat

**sisältää seuraavat: injektioaikan ekstrasvasaatio, hematooma, infuusiokohdan kipu, kutina, turvotus

*** ihottuma, punoittava ihottuma, kutiava ihottuma

Pediatriset potilaat

Päätökseen saaduissa kliinisissä tutkimuksissa, johon osallistui 71 aiemmin hoidettua pediatrista potilasta, haittavaikutusten esiintyvyyden, tyypin ja vaikeusasteen todettiin olevan lapsilla sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisen rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostuksen oireita ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Iblias ei sisällä von Willebrandin tekijää.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT) on pidentynyt hemofiliapotilailla. aPTT:n määrittäminen on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden selvittämiseen käytetty *in vitro* -menetelmä. rFVIII-hoito normalisoi aPTT:n samalla tavoin kuin plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII:n antaminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Verenvuodon hallinta ja ehkäisy

Aiemmin hoitoa saaneilla aikuisilla/nuorilla, joilla oli vaikea hemofilia A (< 1 %) tehtiin kaksi avointa vaihtovuoroista kontrolloimatonta satunnaistettua monikeskustutkimusta ja aiemmin hoitoa saaneilla < 12-vuotiailla lapsilla, joilla oli vaikea hemofilia A, tehtiin yksi avoin, kontrolloimaton monikeskustutkimus.

Kliiniseen tutkimusohjelmaan on otettu mukaan kaikkiaan 204 tutkimushenkilöä, joista 153 henkilöä \geq 12-vuotiaita ja 51 henkilöä < 12-vuotiaita. 140 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 12 kuukauden ajan, ja näistä henkilöistä 55 sai hoitoa keskimäärin (mediaani) 24 kuukauden ajan.

Taulukko 3: Käyttö ja kokonaisuonnistumisprosentit (vain estohoitoa saaneet potilaat)

	Lapset (0 < 6- vuotiaat)	Lapset (6 < 12- vuotiaat)	Nuoret ja aikuiset 12-65-vuotiaat			Yhteensä
			Tutkimus 1	Tutkimus 2 Annostelu 2 x/vko	Tutkimus 2 Annostelu 3 x/vko	
Tutkimukseen osallistuneet	25	26	62	28	31	172
Annos/estohoitoinjektio, IU/kg (BW) mediaani (min, maks.)	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 – kaikki vuodot (mediaani, 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)
Annos/injektio vuodon hoitoon Mediaani (min; maks.)	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)
Onnistumisprosentti*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR vuosittainen vuotomäärä (annual bleed rate)

Q1 ensimmäinen kvartiili; Q3 kolmas kvartiili

BW: Paino (body weight)

*Onnistumisprosentti, joka on määritelty seuraavasti: ≤ 2 infuusiolla onnistuneesti hoidettujen vuotojen prosentuaalinen osuus (%)

5.2 Farmakokinetiikka

Iblias-valmisteeseen farmakokineettistä profiilia arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla oli vaikea hemofilia A, sen jälkeen, kun he olivat saaneet 50 IU/kg seuraavasti: 21 tutkimushenkilöllä iältään ≥ 18 -vuotta; 5 henkilöllä iältään ≥ 12 vuotta mutta < 18 vuotta; ja 19 henkilöllä iältään < 12 vuotta.

Kolmen kliinisen tutkimuksen kaikkien saatavilla olevien farmakokineettisten FVIII-näytteiden perusteella kehitettiin populaatiofarmakokineettinen malli. Tämän mallin avulla voitiin laskea tutkimushenkilöiden farmakokineettiset parametrit eri tutkimuksissa. Alla olevassa taulukossa 4 esitetään farmakokineettiset parametrit tähän malliin perustuen.

Taulukko 4: Farmakokineettiset (PK-) parametrit (geometrinen keskiarvo (% CV)) kromogeeniseen määrittelyyn perustuen. *

PK-parametri	≥ 18-vuotiaat N=109	12-< 18-vuotiaat N=23	6-< 12-vuotiaat N=27	0-< 6-vuotiaat N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dl) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/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)

* perustuu populaatiofarmakokineettisiin estimaatteihin

**AUC laskettu annokselle 50 IU/kg

6-12 kuukautta kestäneen Iblis-estohoidon jälkeen suoritetuissa toistuvissa farmakokineettisissä mittauksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia farmakokineettisissä ominaisuuksissa pitkäaikaishoidon jälkeen.

Kansainvälisessä tutkimuksessa (41 kliinistä laboratoriotuotetta) tutkittiin Iblis-valmistetta FVIII:C-määrittelyssä ja sitä verrattiin markkinoilla olevaan täyspitkään rFVIII-valmisteseen. Valmisteen osalta saatiin yhteneväiset tulokset. Iblis-valmisteen FVIII:C voidaan mitata plasmasta sekä yksivaiheisella hyytymismäärityksellä että kromogeenisellä määrittelyllä käyttäen tavanomaisia laboratoriomenetelmiä.

Kaikkien kirjattujen *inkrementaalisten* saantojen analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että pitoisuuden mediaanin nousu oli > 2% (> 2 IU/dl) per yksi IU/kg Iblis-valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu. 6-12 kuukauden hoitojakson aikana ei ollut merkittävää muutosta.

Taulukko 5: Faasin III inkrementaalisten saantojen tulokset

Tutkimukseen osallistuneet	N=115
Kromogeenisen määrittelytulokset Mediaani; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Yksivaiheisen hyytymismäärityksen tulokset Mediaani; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien *in vitro* -geenitoksisuus- ja lyhytaikaisten toistuvan annon toksisuustutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan annon toksisuustutkimuksia, lisääntymistoksisuustutkimuksia ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Tällaisia tutkimuksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisen heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan eläinten vasta-ainetuotannon vuoksi. (Lisäksi tekijä VIII on ihmisen luonnollinen proteiini eikä sen tiedetä aiheuttavan lisääntymiseen vaikuttavia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.)

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkaroosi

Histidiini

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Polysorbaatti 80

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Vain mukana olevia infuusiovälineitä saa käyttää käyttövalmiiksi saattamisessa ja infuusiossa, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 3 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Iblias-pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml:n kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, harmaa halogenobutylikumitulppa sekä alumiinisinetti), sisältää injektiokuiva-aineen
- yksi injektiopullo, jossa liuotinta (kirkas 6 ml:n injektiopullo tyyppin 1 lasia, harmaa klorobutylikumitulppa sekä alumiinisinetti)
- lisäpakkaus, jossa seuraavat osat:
 - 1 suodatinsiirtolaite 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 injektiojanyaali-/letkuvälineistö
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä, alkoholiin kostutettua pyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Iblias-valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

Iblias-injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (2,5 ml tai 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) käyttäen pakkauksessa olevaa steriiliä injektiopullon suodatinsiirtolaitetta. Valmiste on valmisteltava infuusiota varten aseptisissä olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä välinettä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Iblias-valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos vedetään takaisin kertakäyttöiseen, steriiliin ruiskuun injektiopullon suodatinsiirtolaitteen kautta (molemmat sisältyvät pakkaukseen). Iblias on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa mukana olevia välineitä (injektiopullon adapteri, injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä injektiopullo, kertakäyttöruisku, injektioikanyyli-/letkuvälineistö) käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Valmiste suodatetaan injektiopullon adapteria käyttämällä.

Vain kerta-annoksena annettavaksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. Helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus: Voidakseen selvittää Iblis-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikaisemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa, myyntiluvan haltijan tulee toimittaa meneillään olevan ”13400 – Leopold Kids Part B” -tutkimuksen	12/2018
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus: Voidakseen selvittää Kovalty-valmisteen pitkäaikaishoidon tehoa ja turvallisuutta, myyntiluvan haltijan tulee toimittaa meneillään olevan ”13400 - Leopold Kids extension” -tutkimuksen tulokset	12/2020

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iblias 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVAT AINEET

1 injektiopullo: 250 IU oktokogialfaa (pitoisuus 100 IU/ml valmiissa liuoksessa).
1 injektiopullo: 500 IU oktokogialfaa (pitoisuus 200 IU/ml valmiissa liuoksessa).
1 injektiopullo: 1 000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).
1 injektiopullo: 2 000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).
1 injektiopullo: 3 000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 600 IU/ml valmiissa liuoksessa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
1 injektiopullo, jossa 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Yksi laitepakkaus sisältää:

- 1 suodatinsiirtolaite 20/20 [Mix2Vial]
- 1 injektiokanyyli-/letkuvälineistö
- 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
- 2 kertakäyttöistä, alkoholiin kostutettua pyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Vain kerta-annoksena annettavaksi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C):.....

Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25 °C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ibias 250
Ibias 500
Ibias 1000
Ibias 2000
Ibias 3000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Iblias 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
Iblias 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
Iblias 1 000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
Iblias 2 000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
Iblias 3 000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 100 IU/ml valmiissa liuoksessa).
500 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 200 IU/ml valmiissa liuoksessa).
1 000 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).
2 000 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).
3 000 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 600 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml [vahvuuksiin 250/500/1 000 IU]

5 ml [vahvuuksiin 2 000/3 000 IU]

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Iblias 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Iblias 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Iblias on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iblias-valmistetta
3. Miten Iblias-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iblias-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iblias on ja mihin sitä käytetään

Iblias on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa eli oktokogialfaa. Iblias valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla siten, että valmistusprosessissa siihen ei lisätä ihmisestä tai eläimistä peräisin olevia komponentteja. Hyytymistekijä VIII on veressä luonnollisesti oleva proteiini, joka auttaa verta hyytymään.

Iblias-valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iblias-valmistetta

Älä käytä Iblias-valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa).
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaisaineille.

Älä käytä Iblias-valmistetta, jos jokin näistä yllämainituista koskee sinua. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Ole erityisen varovainen Iblias-valmisteen suhteen ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos:

- sinulla on ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta (myös silloin kun nouset seisomaan istumasta tai makuulta), nokkosihottumaa, kutisevaa ihottumaa (urtikaria), hengityksen vinkumista, pahoinvointia tai heikotusta. Nämä voivat olla merkkejä harvinaisesta ja vakavasta äkillisestä allergisesta reaktio (anafylaktinen reaktio) Iblias-valmisteesta. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- verenvuodot eivät pysy hallinnassa tavallisella Iblias-annoksella. Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII -lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa Iblias-hoidon avulla.
- sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita toiseen valmisteeseen. Jos vaihdat käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski.
- Iblias-valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatettrin asettamista. Sinulla saattaa olla keskuslaskimokateetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Muut lääkevalmisteet ja Iblias

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Lapset ja nuoret

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat kaikenikäisiä potilaita, niin aikuisia kuin lapsiakin.

Raskaus ja imetys

Kokemuksia hyytymistekijä VIII -valmisteiden käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole saatavilla, koska hemofilia A esiintyy harvoin naisilla. Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Iblias ei todennäköisesti vaikuta nais- tai miespotilaiden hedelmällisyyteen, koska sen vaikuttava aine esiintyy luontaisesti elimistössä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa tai sinulla on muita keskittymis- tai reaktiokykyysi vaikuttavia oireita, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

Iblias sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos, joten sen katsotaan olevan olennaisesti natriumiton.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Iblias-valmistetta, kirjaat ylös valmisteen nimen ja eränumeron.

3. Miten Iblias-valmistetta käytetään

Iblias-hoidon aloittaa hemofilia A -potilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Vuodon hoitaminen

Lääkäri laskee tämän lääkkeen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi. Lääkäriin tulee aina tarkistaa annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Iblias-valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten:

- painostasi
- verenvuototautisi vaikeudesta
- siitä, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on
- siitä, onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta
- tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Iblias-valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo injisoituna kahdesti tai kolmesti viikossa. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Käyttö lapsille ja nuorille

Iblias-valmistetta voidaan käyttää kaikenikäisille lapsille. Alle 12-vuotiaille lapsille suuremmat annokset tai tiheimmät injektiot voivat olla tarpeen.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen Iblias-valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita toisen lääkkeen antamista sinulle.

Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen.

Älä itse lisää Iblias-valmisteen annosta kysymättä ensin lääkäriltä.

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääkevalmistetta käytetään.

Yleensä hemofilian hoidossa Iblias-hoito on elinikäistä.

Miten Iblias annetaan

Tämä lääke on tarkoitettu annettavasi injektiona laskimoon 2 – 5 minuutin aikana riippuen annettavasta kokonaismäärästä ja siten, ettei se tunnu epämukavalta. Valmiste tulee käyttää kolmen tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

Miten Iblias valmistellaan käyttövalmiiksi

Käytä ainoastaan tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia tarvikkeita. Jos näitä välineitä ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. **Valmiste suodatetaan** käyttämällä Mix2Vial-laitetta.

Tätä lääkettä **ei** saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuoksia, joissa on näkyviä hiukkasia tai jotka ovat sameita. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä **tämän pakkausselosteen lopussa annettuja tarkkoja ohjeita valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen.**

Jos käytät enemmän Iblias-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyytymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Iblias-valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohtat käyttää Iblias-valmistetta

- Käytä välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Iblias-valmisteen käytön

Älä lopeta Iblias-valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tästä lääkkeestä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **allergiset reaktiot** tai anafylaktinen sokki (melko harvinainen, vakava allerginen reaktio, joka vaikuttaa verenpaineeseen ja hengitykseen). Jos saat allergisen tai anafylaktisen reaktion, **lopetaj injektion/infuusion anto välittömästi ja ota yhteyttä lääkäriin**. Jokin seuraavista oireista **injektion/infuusion aikana** voi olla varhainen ennusmerkki allergisesta tai anafylaktisesta reaktiosta:

- puristava tunne rinnassa / yleinen huonon olon tunne
- huimaus
- lievä hypotensio (hieman alentunut verenpaine, mikä saattaa ilmetä pyörrytyksen tunteena seistessä)
- pahoinvointi

Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- laajenneet imusolmukkeet (turvotusta kaulan, kainalon tai nivusen ihon alla)
- sydämentykytys (sydän tuntuu lyövän voimakkaasti, nopeasti tai epäsäännöllisesti)
- nopea sydämen syke
- mahakipu tai epämiellyttävä tunne mahassa
- ruuansulatushäiriöt
- kuume
- rintakipu tai epämiellyttävä tunne rintakehässä
- paikalliset reaktiot kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. ihonalainen verenvuoto, voimakas kutina, turvotus, polttava tunne, ohimenevä punoitus)
- päänsärky
- huimaus
- nukahtamisvaikeudet
- ihottuma/kutiseva ihottuma.

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta):

- allergiset oireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio
- dysgeusia (makuaiistin häiriöt)
- urtikaria (kutiseva ihottuma)
- punoitus (kasvojen punaisuus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iblis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä lääke alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tätä lääkevalmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 12 kuukauden ajan silloin, kun sitä säilytetään ulkopakkauksessa. Jos säilytät lääkettä huoneenlämmössä, sen viimeinen käyttöpäivä on 12 kuukauden jakson lopussa tai viimeisenä käyttöpäivänä, jos jälkimmäinen on aikaisempi.

Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa.

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain kerta-annoksena. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä etiketeissä ja pakkauksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä **ei tule** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iblis sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa). Jokainen Iblis-injektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU oktokogialfaa.

Muut aineet ovat sakkaroosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, polysorbaatti 80 (*ks. kohdan 2 loppu*).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Iblias-valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas.

Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa tämän lääkkeen pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

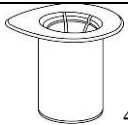
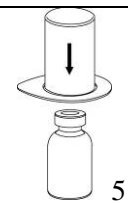
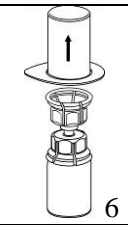

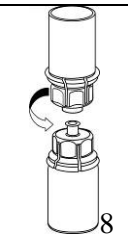

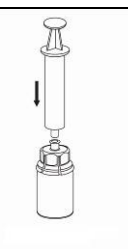
United Kingdom

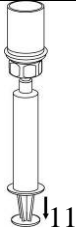

CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tarkat ohjeet Iblis-valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen Mix2Vial-laitteen avulla:

1. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.	
2. Lämmitä molemmat avaamattomat injektiopullot käsissäsi sopivan lämpöiseksi (ei yli 37 °C).	
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä valmistetta että liuotinta sisältävistä injektiopulloista ja että kumitulpat on käsitelty antiseptisellä liuoksella.	
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. Älä poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!	
5. Aseta liuotinta sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota pullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial-laite pakkauksineen ja paina sinisen adapteripään neula suoraan alaspäin liuotinta sisältävän injektiopullon tulpan läpi.	
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä kiinni reunasta ja vetäen kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.	
7. Aseta valmistetta sisältävä injektiopullo tasaiselle ja tukevalle pinnalle. Käännä liuotinta sisältävä injektiopullo ylösalaisin Mix2Vial-laitteen ollessa kiinnitettynä siihen ja paina adapterin läpinäkyvän pään neula suoraan alaspäin valmistetta sisältävän injektiopullon tulpan läpi. Liuotin siirtyy automaattisesti valmistetta sisältävään kuiva-ainepulloon.	
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial- laitteen valmisteen puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän, ja kierrä laitetta vastapäivään niin että se irtoaa kahdeksi osaksi. Hävitä liuotinta sisältänyt injektiopullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-adapteri.	
9. Pyörittele varovasti valmistetta sisältävää injektiopulloa läpinäkyvän adapterin ollessa siinä kiinni kunnes aine on täysin liuennut. Älä ravista. Tarkista ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jos siinä on näkyviä hiukkasia tai jos se on sameaa.	
10. Vedä ilmaa tyhjään, steriiliin ruiskuun. Pidä valmistetta sisältävä injektiopullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteeseen kiertämällä myötäpäivään. Ruiskuta ilmaa valmistetta sisältävään injektiopulloon.	

<p>11. Ruiskun männän ollessa alas painettuna käännä järjestelmä ylösalaisin ja vedä liuosta ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti takaisinpäin.</p>	
<p>12. Nyt kun liuos on siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-adapteri ruiskusta kiertämällä sitä vastapäivään. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.</p>	
<p>13. Kiinnitä kiristyside käsivarteesi.</p>	
<p>14. Valitse injektio kohta ja puhdista iho alkoholiin kostutetulla taitoksella.</p>	
<p>15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektio kanyyli paikalleen laastarilla.</p>	
<p>16. Anna veren virrata takaisin injektio kanyyli-/letkuvälineistön avoimesta päästä ja kiinnitä sitten ruisku liuokseen. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.</p>	
<p>17. Poista kiristyside.</p>	
<p>18. Injisoi liuos laskimoon 2-5 minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeuden on oltava sellainen, että tunnet olosi mukavaksi, mutta anto ei saa olla nopeampaa kuin 2 ml minuutissa.</p>	
<p>19. Jos tarvitaan lisäannos, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.</p>	
<p>20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektio kanyyli/letkuvälineistö ja ruisku. Paina esim. harsotaitosta injektio kohtaa vasten käsivarsi ojennettuna noin 2 minuutin ajan. Aseta lopulta pieni paineside injektio kohtaan ja tarvittaessa laastari.</p>	

Liite IV

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Synnyinäisen hemofilian hoito perustuu tällä hetkellä profylaktiseen tai tarpeen mukaiseen hyytymistekijä VIII (FVIII) -korvaushoitoon. FVIII-korvaushoito voidaan yleisesti luokitella kahteen laajaan valmisteluokkaan: plasmaperäiset (pdFVIII) ja rekombinanttitekniikalla tuotetut (rFVIII) FVIII-valmisteet. Useilla yksittäisillä pdFVIII- ja rFVIII-valmisteilla on myyntilupa Euroopan unionissa.

FVIII-hoidon vakava komplikaatio on FVIII-aktiivisuutta neutraloivien IgG-allovesta-aineiden (inhibiittorien) esiintyminen, mikä aiheuttaa verenvuodon hallitsemattomuutta. Potilaat, joille on muodostunut inhibiittoreja, tarvitsevat huolellista yksilöllistä hoitoa, ja he voivat olla resistenttejä hoidolle.

Sekä pdFVIII- että rFVIII-hoito voivat johtaa inhibiittorien muodostumiseen (Nijmegen-modifioidulla Bethesda-menetelmällä mitattuna; ”matalan titterin” inhibiittorin määritelmänä on $\geq 0,6$ Bethesda-yksikköä (BU) ja ”korkean titterin” inhibiittorin > 5 BU).

Inhibiittoreja kehittyy useimmiten hoidon ensimmäisen 50 altistuspäivän aikana sellaisille FVIII-valmisteita saaville A-hemofilia-potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu (previously-untreated patients, PUP) tai joiden hoito on ollut vähäistä (minimally treated patients, MTP). Inhibiittorien muodostuminen on epätodennäköisempää aiemmin hoidetuilla potilailla (previously-treated patients PTP).

Tunnetut riskitekijät inhibiittorien kehittymiselle voidaan ryhmitellä potilaaseen ja hoitoon liittyviin tekijöihin:

- Potilaaseen liittyviä riskitekijöitä ovat F8-geenimutaatiotyyppi, hemofilian vaikeusaste, etninen alkuperä sekä inhibiittorien ja mahdollisesti HLA-DR-antigeenien esiintyminen suvussa.
- Hoitoon liittyviä riskitekijöitä ovat altistuksen voimakkuus, altistuspäivien (ED) määrä, tarpeen mukaisella hoidolla on suurempi riski kuin profylaksialla, etenkin varoitussignaalien, kuten trauman tai leikkauksen, yhteydessä. Lisäksi nuori ikä ensimmäisessä hoidossa aiheuttaa suuremman riskin.

Varmuutta ei ole edelleenkään siitä, onko eri tyyppisten FVIII-korvausvalmisteiden välillä merkitseviä eroja inhibiittorien kehittymisen riskin suhteen. Erot valmisteiden välillä kussakin FVIII-luokassa ja siten yksittäisten valmisteiden väliset eroon liittyvät riskit ovat biologisesti todennäköisiä. pdFVIII-luokkaan kuuluu valmisteita, joissa joko on von Willebrand -tekijää (VWF) tai sitten ei, ja VWF:ää sisältävät valmisteet sisältävät erilaisia määriä VWF:ää. Jotkin kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että VWF suojaa FVIII-epitoppeja antigeenia ilmaisevien solujen tunnistamiselta ja siten vähentää immunogeenisuutta. Tämä on kuitenkin edelleen teoreettista. VWF:ää ei ole rFVIII:ssä, mutta rFVIII-ryhmässä esiintyy merkitsevää heterogeenisuutta esimerkiksi erilaisten valmistusmenetelmien takia. Valmisteita on laaja valikoima eri valmistajilta viimeisen 20 vuoden ajalta. Nämä erilaiset valmistusmenetelmät (mukaan lukien rFVIII-valmisteiden valmistuksessa käytetyt erilaiset solulinjat) voivat teoriassa johtaa eroihin immunogeenisuudessa.

New England Journal of Medicine -lehdessä¹ julkaistiin toukokuussa 2016 avoin, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa pyrittiin tutkimaan inhibiittorien ilmaantuvuutta näiden kahden luokan (pdFVIII-valmisteet vs. rFVIII-valmisteet) välillä. Tässä SIPPET-tutkimuksessa (”Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers”) arvioitiin inhibiittorien suhteellista riskiä pdFVIII-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna rFVIII-hoitoa saaneisiin. Tutkimuksessa havaittiin, että rFVIII-valmisteita saaneilla potilailla kaikkien inhibiittorien ilmaantuvuus oli 87 % suurempi kuin pdFVIII-valmisteita (jotka sisälsivät VWF:ää) saaneilla (riskisuhde 1,87; 95 %:n luottamusväli 1,17–2,96).

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)

Paul-Ehrlich-Institut Saksassa pani vireille lääketurvatietojen perusteella lausuntopyynnön direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti 6. heinäkuuta 2016 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan SIPPET-tutkimuksen tulosten mahdollista vaikutusta asiaankuuluvien FVIII-valmisteiden myyntilupiin ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö myyntiluvat pitää voimassa, peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan tai tulisiko sitä muuttaa ja pitäisikö ottaa käyttöön joitain toimenpiteitä riskien minimoimiseksi. Lausuntopyyntö keskittyi inhibiittorien kehittymisriskiin aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP).

Äskettäin julkaistuun SIPPET-tutkimukseen viitaten myyntiluvan haltijoita pyydettiin arvioimaan tämän tutkimuksen tulosten vaikutusta ja inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomilla potilailla koskevien muiden asiaankuuluvien turvallisuustietojen mahdollista vaikutusta heidän FVIII-valmisteidensa myyntilupiin, mukaan lukien näkemys toimenpiteistä riskien minimoimiseksi.

SIPPET-tutkimuksen päätekijöitä pyydettiin myös vastaamaan heidän tutkimusmenetelmiään ja havaintojaan koskeviin kysymyksiin ja esittämään heidän johtopäätöksensä PRAC:n helmikuussa 2017 pidetyssä täysistunnossa. PRAC otti johtopäätöstä tehdessään huomioon myös tiedot, jotka SIPPET-tutkimuksen päätutkijat olivat toimittaneet lausuntopyyntömenettelyn aikana.

Kliininen pohdinta

Julkaistut havaintotutkimukset

Myyntiluvan haltijoiden vastaukset viittasivat useisiin julkaistuihin havaintotutkimuksiin (muun muassa CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), joissa on pyritty arvioimaan mahdollisia riskien eroja inhibiittorien kehittymiselle pdFVIII- ja rFVIII-luokkien välillä sekä mahdollisia riskien eroja inhibiittorien kehittymiselle rFVIII-luokan sisällä.

Näistä tutkimuksista on saatu erilaisia tuloksia, ja ne kärsivät havaintotutkimusten rajoituksista, etenkin mahdollisesta valintaharhasta. Inhibiittorien kehittymisriski muodostuu useista tekijöistä (mahdollisen valmistekohtaisen riskin lisäksi) eikä tällaisissa tutkimuksissa pystytä aina keräämään tietoja relevanteista kovariaateista ja korjaamaan analyyseja vastaavasti; jäännössekoittuneisuus on väistämättä merkitsevä epävarmuustekijä. Kaiken lisäksi yksittäisten valmisteiden valmistusmenetelmiin on tehty muutoksia ja hoito-ohjelmissa on ilmennyt tutkimuskeskusten välisiä muutoksia ajan kuluessa, näin ollen yksi yhteen -vertailut valmisteiden välillä eivät ole aina mahdollisia. Nämä tekijät hallitsevat tällaisia tutkimuksia ja tekevät tulosten tulkinnasta haastavaa.

CANAL-tutkimuksessa² ei havaittu luokkaeroja, mukaan lukien pdFVIII-valmisteet, jotka sisälsivät huomattavia määriä von Willebrand -tekijää; ”kliinisesti merkityksellisten” inhibiittorien korjattu riskisuhde oli 0,7 (95 %:n luottamusväli 0,4–1,1) ja korkean titterin inhibiittorien (≥ 5 BU) 0,8 (95 %:n luottamusväli 0,4–1,3).

RODIN/Pednet-tutkimuksessa³ ei myöskään havaittu luokkaeroa inhibiittoririskissä kaikkien pdFVIII-valmisteiden vs. kaikkien rFVIII-valmisteiden välillä; ”kliinisesti merkityksellisten” inhibiittorien korjattu riskisuhde oli 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,62–1,49) ja korkean titterin inhibiittorien (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,56–1,61). Tutkimuksessa saatiin kuitenkin näyttöä inhibiittorien (kaikkien ja korkean titterin) riskin suurentuneen toisen polven rFVIII:n alfaoktokogin (Kogenate FS / Helixate NexGen) kohdalla verrattuna kolmannen polven rFVIII:aan alfaoktokogiin (perustuen pelkästään Advaten tietoihin).

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

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>

UKHCDO-tutkimuksessa havaittiin RODIN/Pednet-tutkimuksen tavoin inhibiittorien (kaikkien ja korkean titterin) merkitsevästi suurentunut riski Kogenate FS-/Helixate NexGen-valmisteiden (toisen polven rFVIII) kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen (kolmannen polven rFVIII). Tämä ei kuitenkaan ollut enää merkitsevä, kun Yhdistyneen kuningaskunnan potilaita (jotka olivat myös mukana RODIN/Pednet-tutkimuksessa) ei otettu mukaan. Suurentuneesta riskistä oli myös näyttöä Refacto AF -valmisteeseen (toinen kolmannen polven rFVIII) kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen, mutta vain kaikkien inhibiittorien kehittymisen osalta. UKHCDO-tutkimuksen tavoin FranceCoag-tutkimuksessa ei myöskään havaittu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista minkään rFVIII-valmisteiden kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen, kun ranskalaisia potilaita (myös RODIN/Pednet-tutkimuksessa) ei otettu mukaan.

Ennen nykyistä lausuntopyyntöä PRAC oli jo harkinnut RODIN/Pednet-, UKHCDO- ja FranceCoag-tutkimusten seuraamuksia FVIII-valmisteiden myyntiluvulle EU:ssa. PRAC oli vuonna 2013 tullut siihen tulokseen, että RODIN/Pednet-tutkimuksen löydökset eivät olleet riittävän vankkoja tukemaan sitä johtopäätöstä, että Kogenate FS- ja Helixate NexGen -valmisteisiin liittyisi suurentunut tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisriski verrattuna muihin valmisteisiin. Vuonna 2016 PRAC tarkasteli kaikkien kolmen tutkimuksen (RODIN/Pednet-, UKHCDO- ja FranceCoag-tutkimuksen) meta-analyysin tuloksia ja tuli jälleen siihen johtopäätökseen, ettei senhetkinen saatavilla oleva näyttö vahvistanut, että Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteisiin liittyisi suurentunut tekijä VIII:n inhibiittorien riski verrattuna muihin rekombinanttitekniikalla tuotettuihin valmisteisiin aiemmin hoitamattomilla potilailla.

Myyntiluvan haltijan rahoittamat tutkimukset

Myyntiluvan haltijat toimittivat valmisteidensa kaikista kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista tehdyn analyysin matalan ja korkean titterin inhibiittorien kehittymisestä vaikeaa A-hemofiliaa (FVIII < 1 %) sairastavilla aiemmin hoitamattomilla potilailla sekä kriittisen pohdinnan rajoituksista näissä tutkimuksissa.

Tiedot saatiin useista eri valmisteista eri aikoina tehdyistä heterogeenisistä tutkimuksista. Monet näistä tutkimuksista olivat suppeita eikä niitä ollut erityisesti tarkoitettu vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien aiemmin hoitamattomien potilaiden inhibiittoririskin arviointiin. Tutkimukset olivat enimmäkseen yksihaaraisia eivätkä niiden tiedot mahdollistaneet vertailevaa analyysia (joko pdFVIII- ja rFVIII-luokkien välinen vertailu tai rFVIII-luokan sisäinen vertailu). Näistä tutkimuksista saadut inhibiittorien esiintyvyyden yleiset estimaatit yksittäisten valmisteiden osalta ovat kuitenkin yhteneväisiä laajojen havaintotutkimusten tulosten kanssa.

pdFVIII-valmisteiden laajemmissa ja relevantimmista tutkimuksissa inhibiittorien esiintyvyyksien (usein ei ilmoitettu, olivatko ne korkean vai matalan titterin) havaittiin olevan 3,5–33 %, yleisimmin 10–25 %. Useissa tapauksissa tiedot menetelmistä, potilasryhmistä ja inhibiittorityypistä olivat kuitenkin niin vähäisiä, ettei tietoja voitu arvioida tuorempien julkaistujen tietojen yhteydessä. Useimmista rFVIII-valmisteista on saatavilla uudempaa ja relevantimpaa tietoa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Näissä tutkimuksissa inhibiittorien esiintyvyydet olivat 15–38 % kaikkien inhibiittorien osalta ja 9–22,6 % korkean titterin inhibiittorien osalta; nämä olivat siis ”hyvin yleisiä”.

PRAC tarkasteli myös myyntiluvan haltijoiden toimittamia välianalyysien tuloksia CSL:n (CRD019_5001) ja Bayerin (Leopold KIDS, 13400, osa B.) meneillään olevista tutkimuksista.

PRAC lisäksi tutki kliinisistä tutkimuksista ja tieteellisestä kirjallisuudesta *de novo* -inhibiittorien esiintymistä aiemmin hoidetuilla potilailla (PTP). Analyysi osoitti, että inhibiittorien esiintyvyyden kehittyminen on paljon vähäisempää aiemmin hoidetuilla potilailla kuin aiemmin hoitamattomilla

potilailla. Saatavilla olevat tiedot osoittivat, että monissa tutkimuksissa, kuten EUHASS-rekisterissä (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), esiintymistiheydeksi voidaan luokitella ”melko harvinainen”.

SIPPET-tutkimus

SIPPET-tutkimus oli avoin, satunnaistettu, monikansallinen monikeskustutkimus. Siinä tutkittiin neutraloivien allovasta-aineiden ilmaantuvuutta potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen A-hemofilia (plasman FVIII-pitoisuus < 1 %) ja jotka saivat joko pdFVIII- tai rFVIII-konsentraattia. Tutkimukseen soveltuvia potilaita (< 6-vuotias, miespuolinen, vaikea A-hemofilia, ei aiempaa hoitoa millään FVIII-konsentraatilla tai vain vähäinen hoito veren komponenteilla) otettiin mukaan 42 tutkimuspaikasta. Tutkimuksessa arvioitu ensisijainen hoitotulos oli kaikkien inhibiittorien ($\geq 0,4$ BU/ml) ilmaantuvuus ja toissijainen hoitotulos oli korkean titterin inhibiittorien ilmaantuvuus (≥ 5 BU/ml).

Inhibiittoreja muodostui 76 potilaalle, joista 50:lle korkean titterin inhibiittoreja (≥ 5 BU). Inhibiittoreja muodostui 29 potilaalle 125:stä, jotka saivat pdFVIII-hoitoa (20 potilaalla oli korkean titterin inhibiittoreja), ja 47 potilaalle 126:sta, jotka saivat rFVIII-hoitoa (30 potilaalla oli korkean titterin inhibiittoreja). Kaikkien inhibiittorien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 26,8 % (95 %:n luottamusväli 18,4–35,2) pdFVIII-hoitoa saaneilla ja 44,5 % (95 %:n luottamusväli 34,7–54,3) rFVIII-hoitoa saaneilla; korkean titterien inhibiittorien ilmaantuvuus oli 18,6 % (95 %:n luottamusväli 11,2–26,0) pdFVIII-hoitoa saaneilla ja 28,4 % (95 %:n luottamusväli 19,6–37,2) rFVIII-hoitoa saaneilla. Kaikkien inhibiittorien ensisijaisen päätapahtuman Coxin regressiomallissa rFVIII-hoitoon liittyi 87 % suurempi ilmaantuvuus kuin pdFVIII-hoitoon (riskisuhde 1,87; 95 %:n luottamusväli 1,17–2,96). Tämä havainto oli yhteneväinen monimuuttuja-analyyseissä. Korkean titterin inhibiittoreille riskisuhde oli 1,69 (95 %:n luottamusväli 0,96–2,98).

Ad hoc -asiantuntijaryhmän kokous

PRAC arvioi asiantuntijaryhmän näkemykset ad hoc -kokouksessa. Asiantuntijaryhmän näkemys oli se, että kaikki saatavilla olevat asiaankuuluvat tietolähteet on arvioitu. Asiantuntijaryhmä katsoi, että lisätietoja tarvitaan, jotta voitaisiin osoittaa, onko eri tekijä VIII -valmisteiden välillä kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittorien muodostumisen esiintymistiheydessä, ja että tällaiset tiedot on periaatteessa kerättävä kultakin valmisteelta erikseen, sillä immunogeenisuuden astetta on vaikeaa yleistää kaikille valmisteluokille (eli rekombinantiteknikalla tuotetuille vs. plasmaperäisille).

Asiantuntijat olivat myös yhtä mieltä siitä, että eri valmisteiden immunogeenisuuden aste oli kaiken kaikkiaan riittävän hyvin kuvattu PRAC:n ehdottamissa muutoksissa valmisteyhteenveetoon, jotka korostivat inhibiittorien muodostumisen (etenkin matalan titterin inhibiittorien verrattuna korkean titterin inhibiittoreihin) kliinistä merkitystä, sekä esiintymistiheytenä ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla. Asiantuntijat ehdottivat myös tutkimuksia, jotka voisivat tarkemmin luonnehtia tekijä VIII -lääkevalmisteiden immunogeenisiä ominaisuuksia (esim. mekanistiset tutkimukset, havaintotutkimukset).

Pohdinta

PRAC katsoi, että prospektiivisena, satunnaistettuna tutkimuksena SIPPET-tutkimus vältti monet tähän mennessä tehtyjen havainto- ja rekisteritutkimusten tutkimusasetelmaan liittyvät puutteet

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.

inhibiittorien muodostumisriskin arvioinnissa aiemmin hoitamattomilla potilailla. PRAC on kuitenkin sitä mieltä, että SIPPET-tutkimuksen tuloksiin liittyy epävarmuutta, mikä estää johtopäätöksen tekemistä siitä, että inhibiittoririskin kehittyminen olisi suurempi tässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittuja rFVIII-valmisteita saaneilla aiemmin hoitamattomilla potilailla kuin pdFVIII-valmisteita saaneilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, kuten alla on kuvattu:

- SIPPET-analyysi ei mahdollista valmistekohtaisten johtopäätösten tekemistä, sillä se koskee vain pientä määrää tiettyjä FVIII-valmisteita. Tutkimusta ei ollut suunniteltu eikä se ollut riittävä tuottamaan valmistekohtaisia tietoja eikä näin myöskään johtopäätösten tekemiseen yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Eritoten vain 13 potilasta (10 % FVIII-haarasta) sai kolmannen polven rFVIII-valmistetta. Vaikka vankkaa näyttöä ei olekaan tukemaan eroa riskeissä rFVIII-valmisteiden välillä, eroa ei voida poissulkea, koska tämä on heterogeeninen valmisteluokka koostumus- ja formulaatioeroin. Siten SIPPET-tutkimustulosten ekstrapoloinnissa koskemaan koko rFVIII-luokkaa on suurta epävarmuutta, etenkin niiden äskettäin myyntiluvan saaneiden rFVIII-valmisteiden osalta, jotka eivät olleet mukana SIPPET-tutkimuksessa.
- SIPPET-tutkimuksella oli metodologisia puutteita, etenkin epävarmuus siitä, oliko satunnaistamismenettely (lohkoko 2) saattanut aiheuttaa valintaharhan tutkimuksessa.
- Myös lopullisesta tutkimussuunnitelmasta ja tilastollisen analyysin suunnitelmasta poikettiin. Tilastollisia huolenaiheita olivat se, ettei ennalta määritettyä ensisijaista analyysia ole julkaistu, ja se, että tutkimus keskeytettiin ennaikaisesti Kogenate FS -valmisteen mahdolliseen suurentuneeseen inhibiittoririskiin viittaavan RODIN-tutkimuksen julkaisemisen jälkeen. Vaikka tätä ei olisi voitu estää, avoimen tutkimuksen ennaikainen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa tutkimusharhan ja lisätä todennäköisyyttä siitä, että havaitaan vaikutus, jota ei ole.
- EU:ssa käytetyt hoito-ohjelmat ovat erilaisia kuin SIPPET-tutkimuksessa käytetyt. Siksi sen merkitys kliinisen käytännön kannalta EU:ssa (ja siten tämän menettelyn valmisteiden kannalta) on kyseenalainen. On epävarmaa, voidaanko SIPPET-tutkimuksen tuloksia ekstrapoloida koskemaan inhibiittoririskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla EU:n nykyisessä hoitokäytännössä, sillä hoitomuotoa ja hoidon voimakkuutta on pidetty riskitekijöinä inhibiittorien muodostumiselle aiemmissa tutkimuksissa. Mikä tärkeintä, EU:n valmisteyhteenvedot eivät sisällä modifioitua profylaksiaa (kuten SIPPET-tutkimuksessa on määritelty) hyväksyttynä annostuksena eikä ole selvää, mikä vaikutus hoitomuodon määrittämättömien muiden yhdistelmien ilmeisellä epätasapainolla on SIPPET-tutkimuksen tuloksiin. Siten on edelleen epävarmaa, olisiko SIPPET-tutkimuksessa havaittu sama inhibiittoririskin ero ilmeinen rutiinihoitoa sellaisissa muissa maissa saavilla potilasryhmillä, joissa hoitomuoto (eli primaarinen profylaksia) on erilainen kuin tutkimuksessa. SIPPET-tutkimuksen tekijöiden lisäselvennykset eivät täysin poista tätä epävarmuutta.

Tarkasteltuaan edellä mainitut SIPPET-tutkimuksen tulokset, julkaistun kirjallisuuden ja kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedon sekä asiantuntijoiden asiantuntijaryhmän ad hoc -kokouksessa esittämän kannanoton PRAC tuli siihen tulokseen, että:

- Inhibiittorien muodostuminen on sekä pdFVIII- että rFVIII-valmisteiden tunnettu riski. Vaikka joitakin yksittäisiä valmisteita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu muutamia tapauksia, joissa inhibiittoreja on muodostunut, nämä tutkimukset ovat olleet suppeita ja metodologialtaan puutteellisia tai tutkimuksia ei ole suunniteltu tämän riskin arviointiin.
- FVIII-valmisteet ovat heterogeenisiä, eikä voida poissulkea todennäköisyyttä siitä, että yksittäisten valmisteiden välillä on eroja inhibiittorien muodostumisen esiintyvyydessä.
- Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu inhibiittorien muodostumista eri valmisteilla, mutta tutkimustulosten suora vertailu on kyseenalaista erilaisten tutkimusmenetelmien ja potilasryhmien takia.

- SIPPET-tutkimusta ei ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen, ja siinä oli mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden (kuten äskettäin myyntiluvan saaneiden valmisteiden) osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa.
- Lopuksi, PRAC totesi, että toistaiseksi useimmat tutkimukset, joissa arvioidaan inhibiittoririskin eroja FVIII-valmisteluokkien välillä, kärsivät monista mahdollisista metodologisista puutteista, ja katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, ettei selvää ja yhdenmukaista näyttöä FVIII-valmisteluokkien välisistä suhteellisen riskin eroista ole. Etenkään SIPPET-tutkimuksen löydökset ja myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytetyt yksittäiset kliiniset tutkimukset ja havaintotutkimukset eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkitseviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä.

Ottaen yllä mainitut seikat huomioon PRAC suositteli seuraavia muutoksia A-hemofilia (perinnöllinen tekijä VIII:n puutos) -potilaille verenvuodon hoitoon ja profylaksiaan tarkoitettujen FVIII-valmisteiden valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4, 4.8 ja 5.1 sekä pakkausselosteen kohtiin 2 ja 4:

- Valmisteyhteenvedon kohtaa 4.4 on muutettava siten, että se sisältää varoituksen siitä, että on kliinisesti tärkeää seurata potilaita FVIII:n inhibiittorien muodostumisen varalta (etenkin varoitus matalan titterin inhibiittorien kliinisistä seurauksista verrattuna korkean titterin inhibiittoreihin).
- Mitä tulee valmisteyhteenvedon kohtiin 4.8 ja 5.1, PRAC totesi, että useiden FVIII-valmisteiden kohdalla on nykyisellään viitattu sellaisten tutkimustulosten tietoihin, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Koska näyttö viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski, tällaiset maininnat on poistettava. Saatavilla olevat tiedot tukevat FVIII:n inhibiittorien muodostumisen esiintymistiheydeksi ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, joten PRAC suosittelee, että valmisteyhteenvedot sovitetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja. Valmisteet, joiden kohdassa 4.2 on seuraava maininta aiemmin hoitamattomista potilaista: ”<Aiemmin hoitamattomat potilaat. {(Kauppa-)nimi}-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. >), edellä mainittua esiintymistiheyttä aiemmin hoitamattomilla potilailla ei pidä täyttää. Kohtaan 5.1 liittyen mahdolliset viitteet aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoidetuilla potilailla tehtyihin inhibiittorien muodostumista koskeviin tutkimuksiin on poistettava, ellei niitä ole tehty lastenlääkkeitä koskevan tutkimusohjelman Paediatric Investigation Plan mukaisesti tai tutkimuksesta on saatu tukevaa näyttöä siitä, että inhibiittorin esiintymistiheys aiemmin hoitamattomilla potilailla on pienempi kuin ”hyvin yleinen” ja aiemmin hoidetuilla potilailla eri kuin ”melko harvinainen” (PRAC:n arviointiraportin liitteiden mukaisesti).

Arvioituaan susoktokogialfan (Obizur) myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset kokonaisuudessaan PRAC katsoo, että tämän 31 artiklan lausuntopyyntömenettelyn tulos ei koske tätä valmistetta, kun otetaan huomioon Obizurin käyttöaihe (FVIII:n vasta-aineista johtuva hankinnainen A-hemofilia) ja eri kohdepopulaatio.

Riski-hyötysuhde

SIPPET-tutkimuksesta saadun nykyisen näytön sekä myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytettyjen yksittäisten kliinisten tutkimusten ja havaintotutkimusten tietojen ja asiantuntijoiden asiantuntijaryhmän *ad hoc* -kokouksessa esittämän kannanoton perusteella PRAC oli sitä mieltä, että

nykyinen näyttö ei tarjoa selvää ja yhdenmukaista näyttöä tilastollisesti ja kliinisesti merkittävistä eroista inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteiden välillä. VWF:n roolista ei voida tehdä johtopäätöksiä inhibiittorien muodostumiselta suojaamisessa.

Koska nämä ovat heterogeenisiä valmisteita, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että yksittäisiin valmisteisiin liitetään suurentunut inhibiittoririski meneillään olevissa tai tulevissa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtävissä tutkimuksissa.

Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu inhibiittorien erilaisia esiintyvyyksiä eri valmisteilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, eikä SIPPET-tutkimusta ollut suunniteltu tekemään eroa yksittäisten valmisteiden välillä kussakin luokassa. Hyvin erilaisten tutkimusmenetelmien ja eri aikoina tutkittujen potilasryhmien sekä eri tutkimuksista saatujen epäyhtenäisten löydösten takia PRAC katsoi, että näyttö kokonaisuudessaan ei tue päätelmää siitä, että rekombinantti tekijä VIII -lääkkeet luokkana olisivat suuremmassa inhibiittoririskissä plasmaperäiseen luokkaan nähden.

PRAC totesi lisäksi, että useiden FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa viitataan nykyään tietoihin tutkimustuloksista, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Koska näyttö viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski esiintymistiheyden ollessa ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, PRAC suosittelee, että valmisteyhteenvetoja muutetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja.

Ottaen yllä mainitut seikat huomioon PRAC katsoi, että A-hemofilia (perinnöllinen tekijä VIII:n puutos) -potilaille verenvuodon hoitoon ja profylaksiaan tarkoitettujen tekijä VIII -valmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, mikäli valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Uudelleenarviointimenettely

PRAC:n suosituksen hyväksymisen jälkeen toukokuussa 2017 PRAC:n kokouksessa myyntiluvan haltija LFB Biomedicaments ilmaisi eriävän mielipiteensä alkuperäisestä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta.

Otettuaan huomioon myyntiluvan haltijan antamien yksityiskohtaisten perustelujen nojalla PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot uudelleen uudelleenarvioinnissa.

PRAC:n pohdinta uudelleenarvioinnin perusteista

SIPPET-tutkimusta ei ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen, ja siinä oli mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden (kuten äskettäin myyntiluvan saaneiden valmisteiden) osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa. SIPPET-tutkimuksen löydökset sekä tulokset yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä.

Kaiken kaikkiaan PRAC pysyy johtopäätöksessään siitä, että FVIII-valmisteisiin liittävät esiintymistiheyden vakiotiedot aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla potilailla on esitettävä valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8, ellei vankooissa kliinisissä tutkimuksissa ole osoitettu tietyn lääkevalmisteen osalta toista esiintymistiheyttä, jolloin tulosten yhteenveto esitetään kohdassa 5.1.

Asiantuntijoiden kuuleminen

PRAC konsultoi asiantuntijoita tilapäisessä asiantuntijaryhmän kokouksessa joistakin kohdista, jotka muodostivat osan LFB Biomedicamentsin toimittamista yksityiskohtaisista perusteluista.

Kaiken kaikkiaan asiantuntijaryhmä tuki PRAC:n alkuperäisiä johtopäätöksiä ja katsoi, että ehdotetuissa valmistetiedoissa on riittävät tiedot inhibiittorien muodostumisen riskistä lääkemääräysten antajille ja potilaille. Mitään ylimääräistä tiedonantoa, muita inhibiittorien muodostumisen riskitekijöitä kuin mitä valmistetiedoissa on mainittu tai lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi ei suositeltu.

Ryhmä oli myös yhtä mieltä siitä, ettei valmisteyhteenvetoihin pitä sisällyttää valmistekohtaisia spesifisiä tietoja inhibiittorien esiintymistiheydestä, koska saatavilla olevat tutkimukset eivät riitä tarkkojen johtopäätösten tekemiseen kunkin valmisteen absoluuttisesta esiintymistiheydestä ja valmisteiden välisistä inhibiittorien suhteellisista esiintymistiheyksistä.

Asiantuntijat korostivat sitä, että tiedeyhteisön, lääketeollisuuden ja sääntelyviranomaisten välistä yhteistyötä on kannustettava yhdenmukaistettujen tietojen keräämiseksi eri rekistereistä.

PRAC:n johtopäätökset

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että alkuperäisen arvioinnin ja uudelleenarviointimenettelyn jälkeen PRAC pysyy päätelmässään siitä, että ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuista, mikäli valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

PRAC antoi 1. syyskuuta 2017 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC tarkasteli lääketurvatietojen perusteella käynnistettyä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden osalta (ks. kohdat liite I ja liite A).
- PRAC otti huomioon toimitetut tiedot kokonaisuudessaan; tiedot koskivat rekombinanttitekniikalla tuotettujen ja plasmaperäisten FVIII-valmisteluokkien inhibiittorien muodostumisen riskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP). Tietoihin sisältyi julkaistu kirjallisuus (SIPPET-tutkimus⁶), yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ja myyntiluvan haltijoiden toimittamia havaintotutkimuksia, mukaan lukien tiedot laajoista kohorttitutkimuksina toteutetuista monikeskustutkimuksista, EU:n jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten toimittamat tiedot sekä SIPPET-tutkimukset tekijöiden antamat vastaukset. PRAC tutki myös LFB Biomedicamentsin toimittamat PRAC:n suosituksen uudelleenarvioinpyynnön perusteena olleet perusteet ja kahden 22. helmikuuta ja 3. elokuuta 2017 pidetyn asiantuntijakokouksen kannanotot.
- PRAC totesi, ettei SIPPET-tutkimusta ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen ja että siinä oli kaikkiaan mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa.

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

- PRAC myös katsoi, että tähän mennessä tehdyt tutkimukset kärsivät monista metodologisista puutteista eikä myöskään saatavilla olevien tietojen perusteella ole selvää ja yhdenmukaista näyttöä FVIII-valmisteluokkien välisistä suhteellisen riskin eroista. Etenkään SIPPET-tutkimuksen havainnot ja tulokset myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytetyistä yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä. Koska nämä ovat heterogeenisiä valmisteita, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että yksittäisiin valmisteisiin liitetään suurentunut inhibiittoririski meneillään olevissa tai tulevissa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtävissä tutkimuksissa.
- PRAC totesi, että tekijä VIII -valmisteiden teho ja turvallisuus käyttöaiheen mukaisessa A-hemofilia-potilaiden verenvuodon hoidossa ja profylaksiassa on varmistettu. Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että FVIII-valmisteiden valmisteyhteenvedojen päivittäminen on tarpeen: kohta 4.4 on muutettava sisältämään varoitus siitä, että on kliinisesti tärkeää seurata potilaita FVIII:n inhibiittorien muodostumisen varalta. Mitä tulee valmisteyhteenvedon kohtiin 4.8 ja 5.1, PRAC totesi, että useiden FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa on nykyään viittaus tietoihin tutkimustuloksista, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Kliinisten tutkimusten tuloksia, jotka eivät ole riittävän vankkoja (esim. metodologialtaan puutteellisia), ei pidä kuvata FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa. PRAC suositteli vastaavia muutoksia valmistetietoihin. Koska näyttö lisäksi viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski esiintymistiheyden ollessa ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, PRAC suositteli, että valmisteyhteenvedot sovitetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja.

Näin ollen PRAC katsoi, että ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinantitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, ja suositteli myyntilupien ehtojen muuttamista.

CHMP:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.