

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iblias 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250/500/1000/2000/3000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII.

- Ένα mL Iblias 250 IU περιέχει περίπου 100 IU ($250 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}$) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Iblias 500 IU περιέχει περίπου 200 IU ($500 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}$) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Iblias 1000 IU περιέχει περίπου 400 IU ($1000 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}$) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Iblias 2000 IU περιέχει περίπου 400 IU ($2000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}$) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Iblias 3000 IU περιέχει περίπου 600 IU ($3000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}$) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας χρωμογονικό έλεγχο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η ειδική δραστηριότητα του Iblias είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Το octocog alfa (πλήρους μήκους ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (rDNA) είναι μια καθαρισμένη πρωτεΐνη που περιέχει 2.332 αμινοξέα. Παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε βρεφικά νεφρικά κύτταρα κρινητών (BHK) στα οποία έχει εισαχθεί γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII. Το Iblias παρασκευάζεται χωρίς την προσθήκη πρωτεΐνης ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στη διαδικασία κυτταρικής καλλιέργειας, στην κάθαρση ή στο τελικό ιδιοσκεύασμα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: στερεά, άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII). Το Iblis μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της έλλειψης του παράγοντα VIII, από τη θέση και την έκταση της αιμορραγίας, καθώς και από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με ένα Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή την ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 mL φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Θεραπεία κατ' επείγηση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

Απαιτούμενες μονάδες = βάρος σώματος (kg) x επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% ή IU/dL) x αντίστροφο της παρατηρηθείσας ανάκαμψης (δηλ. 0,5 για ανάκαμψη 2,0%).

Η ποσότητα που πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα χορήγησης θα πρέπει πάντα να είναι στοχευμένες στην κλινική αποτελεσματικότητα που απαιτείται για το κάθε μεμονωμένο περιστατικό.

Στην περίπτωση των ακόλουθων αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δεν θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός δοσολογίας σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργική επέμβαση:

Πίνακας 1: Οδηγός δοσολογίας σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργική επέμβαση

Βαθμός αιμορραγίας/ Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dL)	Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)
<u>Αιμορραγία</u> Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα	20 - 40	Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.
Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα	30 - 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η οξεία ανικανότητα εξαλειφθούν.
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες	60 - 100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.
<u>Χειρουργική επέμβαση</u> Ήσσονος σημασίας χειρουργική επέμβαση συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.	30 - 60	Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον 1 ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Μείζονος σημασίας χειρουργική επέμβαση	80 - 100 (προ και μετα-χειρουργικά)	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες μέχρι την επαρκή επούλωση της πληγής, κατόπιν θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30% έως 60% (IU/dL).

Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις για εφήβους (ηλικίας ≥ 12 ετών) και ενήλικες ασθενείς είναι 20 έως 40 IU Iblis ανά kg βάρους σώματος δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Iblis σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας έχει πραγματοποιηθεί σε παιδιά 0-12 ετών (βλ. παράγραφο 5.1): υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Οι συνιστώμενες δόσεις προφύλαξης είναι 20-50 IU/kg δύο φορές την εβδομάδα, τρεις φορές την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη ημέρα ανάλογα με τις ατομικές απαιτήσεις. Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών, οι συστάσεις δόσης είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Iblis θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά ανάλογα με τον συνολικό όγκο. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2 mL/min).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνες ποντικού ή κριкетού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Iblitas.

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιξίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας.

Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι μία γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρησιμοποίηση τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μέσα στις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 ημέρες έκθεσης.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης αναστολέα (χαμηλός τίτλος) μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε άλλο προϊόν, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με περισσότερο από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης αναστολέα. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση όλων των ασθενών για εμφάνιση αναστολέων μετά από οποιαδήποτε αλλαγή προϊόντος.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους αναστολείς χαμηλού τίτλου που εμφανίζονται παροδικά ή παραμένουν μόνιμα σε χαμηλούς τίτλους να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες.

Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με τη χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μία δοκιμασία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ένας αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και σε αναστολείς παράγοντα VIII.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII. Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα σε εκείνους με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να προκαλέσει στον ασθενή τον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα. Αυτές οι επιπλοκές δεν έχουν συσχετισθεί με το ίδιο το προϊόν.

Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται Iblis σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

Περιεχόμενο νατρίου

Για την περιεκτικότητα 250/500/1.000 IU:

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,081 mmol νατρίου ανά φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 1,86 mg ανά φιαλίδιο). Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Για την περιεκτικότητα 2.000/3.000 IU:

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,156 mmol νατρίου ανά φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 3,59 mg ανά φιαλίδιο). Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (rDNA) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα VIII.

Συνεπώς, ο παράγοντας VIII θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Iblias απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση σε ζώα δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, ο παράγοντας VIII θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με το Iblias σε ζώα και η επίδρασή του στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Δεδομένου ότι το Iblias είναι πρωτεΐνη αντικατάστασης του ενδογενούς παράγοντα VIII, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Εάν οι ασθενείς νιώσουν ζάλη ή άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά τους να συγκεντρώνονται και να αντιδρούν, συνιστάται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η αντίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (που μπορεί να συμπεριλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας).

Ενδέχεται να εμφανιστεί ανάπτυξη αντισωμάτων στην πρωτεΐνη ποντικού και κρινητού με σχετιζόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του Iblias. Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου αναστολείς, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου). Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο κανόνα: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου στις κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφαδενοπάθεια	συχνά
	Αναστολή του παράγοντα FVIII	όχι συχνά (PTPs)*
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική ταχυκαρδία	συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία	συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, δυσφορία στο στήθος, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης**	συχνά
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	όχι συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	συχνά
	Δυσγευσία	όχι συχνά
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	συχνά
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξάνθημα***, αλλεργική δερματίτιδα	συχνά
	Κνίδωση	όχι συχνά
Αγγειακές διαταραχές	Έξανθη	όχι συχνά

* Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα που περιέχουν FVIII οι οποίες περιελάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία

** περιλαμβάνει εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης, αιμάτωμα, πόνο στο σημείο της έγχυσης, κνησμό, οίδημα

*** εξάνθημα, εξάνθημα ερυθριματώδες, εξάνθημα κνησιμώδες

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες με 71 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά βρέθηκαν να είναι παρόμοια με εκείνα στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02BD02

Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vW στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία Α είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

Το Iblis δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) είναι παρατεταμένος σε άτομα με αιμορροφιλία. Ο προσδιορισμός του aPTT αποτελεί κλασικό *in vitro* προσδιορισμό της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Η θεραπεία με rFVIII κανονικοποιεί τον aPTT παρόμοια με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Έλεγχος και πρόληψη της αιμορραγίας

Πραγματοποιήθηκαν δύο πολυκεντρικές, ανοικτής επισημάνσης, διασταυρούμενες, μη ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες σε ενήλικες/εφήβους με σοβαρή αιμορροφιλία Α (< 1%) που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και μία πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, μη ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά < 12 ετών με σοβαρή αιμορροφιλία Α που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Ένα σύνολο 204 ατόμων συμπεριλήφθηκαν στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής, 153 άτομα ≥ 12 ετών και 51 άτομα < 12 ετών. 140 άτομα έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 12 μήνες, και 55 από αυτά τα άτομα για διάμεσο χρονικό διάστημα 24 μηνών.

Πίνακας 3: Κατανάλωση και συνολικά ποσοστά επιτυχίας (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με προφύλαξη μόνο)

	Παιδιά μικρότερ ης ηλικίας (0 < 6 ετ ών)	Παιδιά μεγαλύτε ρης ηλικίας (6 < 12 ετ ών)	Έφηβοι και ενήλικες 12-65 ετών			Σύνολο
			Μελέτη 1	Μελέτη 2 δοσολογί α 2 x/εβδομ άδα	Μελέτη 2 δοσολογί α 3 x/εβδομ άδα	
Συμμετέχοντες στη μελέτη	25	26	62	28	31	172
Δόση/ένεση προφύλαξης, IU/kg BW Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	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 – όλες οι αιμορραγίες (διάμεση τιμή, 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)
Δόση/ένεση για τη θεραπεία της αιμορραγίας Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	39 IU/kg (21, 72 IU/kg)	32 IU/kg (23, 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)
Ποσοστό επιτυχίας*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR: ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγίας

Q1: πρώτο τεταρτημόριο, Q3: τρίτο τεταρτημόριο

BW: βάρος σώματος

*Ποσοστό επιτυχίας οριζόμενο ως % των αιμορραγιών που αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία με ≤ 2 ενγχύσεις

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό (ΦΚ) προφίλ του Iblis αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PTR) με σοβαρή αιμορροφιλία Α μετά από 50 IU/kg σε 21 άτομα ηλικίας ≥ 18 ετών, 5 άτομα ≥ 12 ετών και < 18 ετών, και 19 άτομα < 12 ετών.

Ένα μοντέλο ΦΚ πληθυσμού αναπτύχθηκε με βάση όλες τις διαθέσιμες μετρήσεις

FVIII (από πυκνή δειγματοληψία ΦΚ και όλα τα δείγματα ανάκτησης) και στις 3 κλινικές μελέτες επιτρέποντας τον υπολογισμό των ΦΚ παραμέτρων για τα άτομα στις διάφορες μελέτες. Ο πίνακας 4 παρακάτω παρέχει ΦΚ παραμέτρους με βάση το μοντέλο ΦΚ πληθυσμού.

Πίνακας 4: ΦΚ παράμετροι (γεωμετρικός μέσος (%CV)) με βάση χρωμογονικό έλεγχο. *

ΦΚ παράμετρος	≥ 18 ετών N=109	12-< 18 ετών N=23	6-< 12 ετών N=27	0-< 6 ετών 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)

* Με βάση εκτιμήσεις ΦΚ πληθυσμού

** Η AUC υπολογίστηκε για μια δόση 50 IU/kg

Επαναλαμβανόμενες ΦΚ μετρήσεις μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας προφύλαξης με Iblis δεν υπέδειξαν οποιεσδήποτε σχετιζόμενες αλλαγές στα ΦΚ χαρακτηριστικά μετά από μακροχρόνια θεραπεία.

Σε μια διεθνή μελέτη όπου συμμετείχαν 41 κλινικά εργαστήρια, η απόδοση του Iblis στους ελέγχους FVIII:C αξιολογήθηκε και συγκρίθηκε με ένα προϊόν rFVIII πλήρους μήκους που κυκλοφορεί στην αγορά. Προσδιορίστηκαν συνεπή αποτελέσματα και για τα δύο προϊόντα. Το FVIII:C του Iblis μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα με έλεγχο πήξης ενός σταδίου καθώς και με χρωμογονικό έλεγχο με χρήση των συνήθων μεθόδων του εργαστηρίου.

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων σταδιακών ανακτήσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια διάμεση αύξηση κατά > 2% (> 2 IU/dl) ανά IU/kg βάρους σώματος για το Iblis. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις ονιφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκε σχετιζόμενη αλλαγή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 6-12 μηνών.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα σταδιακών ανακτήσεων φάσης III

Συμμετέχοντες στη μελέτη	N=115
Αποτελέσματα χρωμογονικού ελέγχου Διάμεση τιμή, (Q1, Q3) (IU/dL / IU/kg)	2,3 (1,8 - 2,6)
Αποτελέσματα ελέγχου ενός σταδίου Διάμεση τιμή, (Q1, Q3) (IU/dL / IU/kg)	2,2 (1,8 - 2,4)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις *in vitro* μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, και βραχυπρόθεσμης τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων πέραν των 5 ημερών, μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, και μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Τέτοιες μελέτες δεν θεωρούνται ουσιαστικές λόγω της παραγωγής εντισωμάτων έναντι των ετερόλογων ανθρώπινων πρωτεϊνών στα ζώα. (Επίσης, ο FVIII είναι μια ενδογενής πρωτεΐνη και δεν είναι γνωστή να προκαλεί οποιεσδήποτε καρκινογόνους επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα.)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Σακχαρόζη

Ιστιδίνη

Γλυκίνη

Χλωριούχο νάτριο

Χλωριούχο ασβέστιο

Πολυσορβικό 80

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μόνο τα παρεχόμενα σετ έγχυσης μπορούν να χρησιμοποιούνται για ανασύσταση και ένεση, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια προσρόφησης του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Η χημική και φυσική σταθερότητα εντός χρήσης μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25 °C για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Κάθε συσκευασία Iblias περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο 10 mL με πώμα εισχώρησης από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού χρώματος γκρι και σφράγιση αλουμινίου)
- ένα φιαλίδιο με διαλύτη (6 mL διαυγές φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού χρώματος γκρι και σφράγιση αλουμινίου)
- μία πρόσθετη συσκευασία με:
 - 1 συσκευή μετάγγισης με φίλτρο 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 συσκευή φλεβοκέντησης
 - 1 αναλώσιμη σύριγγα 5 mL
 - 2 τολύπια αλκοόλης για μία χρήση

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Iblias.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα. Η κόνις Iblias θα πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 mL ή 5mL ενέσιμου ύδατος) χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη αποστειρωμένη συσκευή μετάγγισης με φίλτρο του φιαλιδίου. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Iblias αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα αναρροφάται διαμέσου της συσκευής μετάγγισης με φίλτρο του φιαλιδίου στην αποστειρωμένη αναλώσιμη σύριγγα (και τα δύο παρέχονται). Το Iblias πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα (προσαρμογέα φιαλιδίου, φιαλίδιο με ενέσιμο ύδωρ, αναλώσιμη σύριγγα, σετ φλεβοκέντησης) της κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Kaiser Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για κατάθεση εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και οποιεσδήποτε μετέπειτα αναθεωρήσεις δημοσιεύονται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και παρεμβάσεις όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση να διεξαχθούν τα μετεγκριτικά μέτρα**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα ολοκληρώσει, μέσα στο δηλωμένο χρονοδιάγραμμα, τα εξής μέτρα:

Περιγραφή	Προθεσμία
Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας: Με σκοπό να ερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Iblias σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία, ο ΚΑΚ θα καταθέσει τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης “13400 - Leopold Kids Part B”.	12/2018
Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας: Με σκοπό να ερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Iblias, ο ΚΑΚ θα καταθέσει τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης “13400 - Leopold Kids extension”.	12/2020

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iblias 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Iblias 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

1 φιαλίδιο: 250 IU octocog alfa (100 IU/mL μετά την ανασύσταση).
1 φιαλίδιο: 500 IU octocog alfa (200 IU/mL μετά την ανασύσταση).
1 φιαλίδιο: 1.000 IU octocog alfa (400 IU/mL μετά την ανασύσταση).
1 φιαλίδιο: 2.000 IU octocog alfa (400 IU/mL μετά την ανασύσταση).
1 φιαλίδιο: 3.000 IU octocog alfa (600 IU/mL μετά την ανασύσταση).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, ιστιδίνη, γλυκίνη, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο ασβέστιο, πολυσορβικό 80.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο με κόνι
1 φιαλίδιο με 2,5 ml ενεσίμου ύδατος
1 φιαλίδιο με 5 ml ενεσίμου ύδατος
Μία συσκευασία εξαρτημάτων που περιέχει:
- 1 συσκευή μετάγγισης με φίλτρο 20/20 [Mix2Vial]
- 1 συσκευή φλεβοκέντησης
- 1 αναλώσιμη σύριγγα 5 mL
- 2 τολύπια αλκοόλης για μία χρήση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση. Χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία έως 25 °C):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε χρησιμοποιήσιμο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Iblis 250
Iblis 500
Iblis 1000
Iblis 2000
Iblis 3000

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ-ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Iblias 250 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 500 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 1000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 2000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 3000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 IU (octocog alfa) (100 IU/mL μετά την ανασύσταση).

500 IU (octocog alfa) (200 IU/mL μετά την ανασύσταση).

1000 IU (octocog alfa) (200 IU/mL μετά την ανασύσταση).

2000 IU (octocog alfa) (400 IU/mL μετά την ανασύσταση).

3000 IU (octocog alfa) (600 IU/mL μετά την ανασύσταση).

6. ΆΛΙΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΕΝΕΣΙΜΟ ΥΔΩΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ενέσιμο ύδωρ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2,5 mL [για την ανασύσταση των περιεκτικότητων 250/500/1000 IU]

5 mL [για την ανασύσταση των περιεκτικότητων 2000/3000 IU]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Iblias 250 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 500 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 1000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 2000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Iblias 3000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Iblias και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Iblias
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Iblias
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Iblias
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Iblias και ποια είναι η χρήση του

Το Iblias είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII, που ονομάζεται επίσης octocog alfa. Το Iblias παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμού χωρίς την προσθήκη συστατικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης κατά την παραγωγική διαδικασία. Ο παράγοντας VIII είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται φυσικά στο αίμα και βοηθά στην πήξη του.

Το Iblias χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Iblias

Μην χρησιμοποιήσετε το Iblias

- σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρινητού.

Μην χρησιμοποιήσετε το Iblias εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Iblías και απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, ζάλη (συμπεριλαμβανομένου όταν σηκώνεστε μετά από κάθισμα ή κατάκλυση), παρουσιάσετε κνίδωση, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση) συριγμό ή αισθανθείτε άρρωστος/η ή αίσθημα λιποθυμίας. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σπάνιας, σοβαρής, ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (μια αναφυλακτική αντίδραση) στο Iblías. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση του Iblías. Ο σχηματισμός αναστολέων (αντισωμάτων) είναι μια γνωστή επιπλοκή που μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII. Αυτοί οι αναστολείς, ειδικά σε υψηλά επίπεδα, δεν επιτρέπουν στη θεραπεία να λειτουργήσει σωστά και εσείς ή το παιδί σας θα παρακολουθείστε προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη αυτών των αναστολέων. Εάν η αιμορραγία σας ή αιμορραγία του παιδιού σας δεν ελέγχεται με το Iblías, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα VIII σε διαφορετικό προϊόν. Εάν αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση
- χρειάζεστε συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD) για τη χορήγηση του Iblías. Μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηριαιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

Άλλα φάρμακα και Iblías

Ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Παιδιά και έφηβοι

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ενήλικες και παιδιά.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες εμπειρίες με τη χρήση προϊόντων παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεδομένου ότι η αιμορροφιλία Α εμφανίζεται σπάνια σε γυναίκες. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το Iblías δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες ή γυναίκες ασθενείς, καθώς η δραστική ουσία απαντάται φυσικά στο σώμα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αν αισθανθείτε ζάλη ή άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρώνεστε και να αντιδράτε, μην οδηγείτε ή μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η αντίδραση.

Το Iblías περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, συνεπώς θεωρείται ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Καταγραφή

Συνιστάται κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Iblías να σημειώνετε το όνομα καθώς και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Iblias

Η θεραπεία με το Iblias πρέπει να ξεκινάει από έναν γιατρό που είναι έμπειρος στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία Α. Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θεραπεία της αιμορραγίας

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση του φαρμάκου αυτού και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε ώστε να φτάσετε στο απαραίτητο επίπεδο παράγοντα VIII στο αίμα σας. Ο γιατρός θα πρέπει πάντα να προσαρμόζει τη δόση και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τα εξατομικευμένες σαν ανάγκες. Πόσο Iblias θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- το βάρος σας
- τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας
- πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι
- αν έχετε αναστολείς, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων
- το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται.

Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Iblias για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, ενίομενη δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας αντικατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Iblias μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών. Μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις στα παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή συχνότερες ενέσεις απ' ότι στους ενήλικες.

Ασθενείς με αναστολείς

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Iblias για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει άλλο προϊόν.

Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του Iblias για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία για την αιμορροφιλία θα πρέπει να δίνεται εφ' όρου ζωής.

Πώς δίνεται το Iblias

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για έγχυση μέσα σε μια φλέβα σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών, ανάλογα με τον συνολικό όγκο και το επίπεδο άνεσής σας, και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 3 ώρες μετά την προετοιμασία του διαλύματος.

Πώς προετοιμάζεται το Iblis για χορήγηση

Χρησιμοποιήστε μόνο τα είδη που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου. Εάν τα παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. **Διηθείτε** χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2Vial.

Αυτό το φάρμακο **δεν** πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή που είναι θολά. Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας και χρησιμοποιείτε τις **λεπτομερείς οδηγίες για ανασύσταση και χορήγηση που δίδονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης**.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Iblis από την κανονική

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Iblis από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Iblis

- Χορηγήστε την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Iblis

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Iblis χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αλλεργικές αντιδράσεις** ή αναφυλακτικό σοκ (μια όχι συχνή, σοβαρή αλλεργική αντίδραση που επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και την αναπνοή). Εάν παρουσιαστούν αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, **σταματήστε την ένεση/έγχυση αμέσως και μιλήστε άμεσα με το γιατρό σας**. Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα **κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης** μπορεί να είναι έγκαιρη προειδοποίηση για αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις:

- σπasmus στο στήθος/γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

Για ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με Παράγοντα VIII (περισσότερες από 150 ημέρες θεραπείας), μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλέπε παράγραφο 2) όχι συχνά (λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς). Εάν συμβεί αυτό, το φάρμακό σας μπορεί να πάψει να λειτουργεί σωστά και μπορεί να παρουσιάσετε επίμονη αιμορραγία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες):

- διογκωμένοι λεμφαδένες (πρήξιμο κάτω από το δέρμα του λαιμού, της μασχάλης ή της βουβωνικής χώρας)
- αίσθημα παλμών (αισθάνεστε την καρδιά σας να χτυπά δυνατά, γρήγορα ή ακανόνιστα)
- γρήγορος καρδιακός παλμός
- στομαχικός πόνος ή δυσφορία
- δυσπείψια
- πυρετός
- θωρακικός πόνος ή δυσφορία
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αιμορραγία κάτω από το δέρμα, έντονος κνησμός, οίδημα, αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)
- πονοκέφαλος
- ζαλάδα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα

Όχι συχνές:

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης
- δυσγευσία (παράξενη γεύση)
- κνίδωση (εξάνθημα με φαγούρα)
- έξαψη (κοκκίνισμα του προσώπου)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Iblias

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φάρμακο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών όταν το φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί του. Εάν διατηρείτε αυτό το φάρμακο σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν λήγει μετά από 12 μήνες ή στην ημερομηνία λήξης, εάν αυτό συμβεί νωρίτερα.

Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Μην ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών.

Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Iblías

Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa). Κάθε φιαλίδιο Iblías περιέχει ονομαστικά 250, 500, 1000, 2000 ή 3000 IU octocog alfa.

Τα **άλλα** συστατικά είναι σακχαρόζη, ιστιδίνη, γλυκίνη, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο ασβέστιο, πολυσορβικό 80 (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του Iblías και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Iblías παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές.

Εξαρτήματα για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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: +39-02-54964200

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

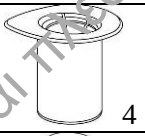
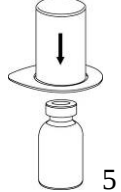
CSL Behring UK Limited

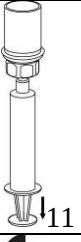
Tel: +44 (0)1444 447405

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Λεπτομερείς πληροφορίες για την ανασύσταση και τη χορήγηση του Iblias χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2Vial:

1.	Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.	
2.	Θερμάνετε και τα δύο κλειστά φιαλίδια στα χέρια σας μέχρι μια άνετη θερμοκρασία (να μην υπερβαίνει τους 37 °C).	
3.	Βεβαιωθείτε ότι τα αποσπώμενα πώματα του φιαλιδίου προϊόντος και διαλύτη αφαιρούνται και τα πώματα εισχώρησης απολυμαίνονται με αντισηπτικό διάλυμα και αφήνονται να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας του Mix2Vial.	
4.	Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial αποκολλώντας το κάλυμμα. Μην αφαιρέσετε το Mix2Vial από τη συσκευασία τύπου κυψέλης!	
5.	Τοποθετήστε το φιαλίδιο διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία τύπου κυψέλης και σπρώξτε την ακίδα του μπλε άκρου προσαρμογέα ευθεία προς τα κάτω διαμέσου του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου διαλύτη.	
6.	Αφαιρέστε προσεκτικά τη συσκευασία τύπου κυψέλης από το σετ Mix2Vial κρατώντας το χείλος και τραβώντας κάθετα προς τα πάνω. Βεβαιωθείτε ότι τραβάτε μόνο τη συσκευασία τύπου κυψέλης και όχι το σετ Mix2Vial.	
7.	Τοποθετήστε το φιαλίδιο προϊόντος σε μια επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αναστρέψτε το φιαλίδιο διαλύτη με το σετ Mix2Vial προσαρτημένο και σπρώξτε την ακίδα του διαφανούς άκρου προσαρμογέα ευθεία προς τα κάτω διαμέσου του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου προϊόντος. Ο διαλύτης ρέει αυτόματα μέσα στο φιαλίδιο προϊόντος.	
8.	Με το ένα χέρι, κρατήστε σταθερά την πλευρά με το προϊόν του σετ Mix2Vial και με το άλλο χέρι κρατήστε σταθερά την πλευρά με το διαλύτη και ξεβιδώστε αριστερόστροφα το σετ προσεκτικά σε δύο τεμάχια. Απορρίψτε το φιαλίδιο διαλύτη με τον προσαρμογέα Mix2Vial προσαρτημένο.	
9.	Ξετροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο του προϊόντος με τον διαφανή προσαρμογέα προσαρτημένο μέχρι η ουσία να διαλυθεί τελείως. Μην αναταράσσετε. Επιθεωρήστε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή που είναι νεφελώδη.	
10.	Αναρροφήστε αέρα σε μια κενή, αποστειρωμένη σύριγγα. Ενώ το φιαλίδιο προϊόντος είναι όρθιο, συνδέστε τη σύριγγα στο εξάρτημα Luer Lock του Mix2Vial βιδώνοντας δεξιόστροφα. Ενέστε αέρα στο φιαλίδιο προϊόντος	

11.	Ενώ διατηρείτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, γυρίστε το σύστημα ανάποδα και αντλήστε το διάλυμα μέσα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο προς τα πίσω αργά.	
12.	Τώρα που το διάλυμα έχει μεταφερθεί στη σύριγγα, κρατήστε σταθερά τον κύλινδρο της σύριγγας (διατηρώντας το έμβολο της σύριγγας με κατεύθυνση προς τα κάτω) και αποσυνδέστε τον διαφανή προσαρμογέα Mix2Vial από τη σύριγγα ξεβιδώνοντας αριστερόστροφα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.	
13.	Εφαρμόστε αιμοστατική ταινία στο χέρι σας.	
14.	Καθορίστε το σημείο της ένεσης και καθαρίστε το δέρμα με ένα τολύπιο αλκοόλης.	
15.	Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε το σετ φλεβοκέντησης με ένα έμπλαστρο.	
16.	Αφήστε το αίμα να τρέξει προς τα πίσω στο ανοιχτό άκρο του σετ φλεβοκέντησης και στη συνέχεια προσαρτήστε τη σύριγγα με το διάλυμα. Βεβαιωθείτε ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα.	
17.	Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.	
18.	Χορηγήστε την ένεση του διαλύματος ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα της χορήγησης πρέπει να βασίζεται στην άνεσή σας, αλλά δεν πρέπει να είναι ταχύτερη από 2 mL ανά λεπτό.	
19.	Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε μια νέα σύριγγα με προϊόν ανασυσταμένο όπως περιγράφεται παραπάνω	
20.	Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε το σετ φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά επάνω στο σημείο της ένεσης με τον βραχίονα προτεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στο σημείο της ένεσης και δείτε εάν είναι απαραίτητο ένα έμπλαστρο.	

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η θεραπεία της συγγενούς αιμορροφιλίας βασίζεται επί του παρόντος στην προφυλακτική ή την κατ'επίκληση θεραπεία υποκατάστασης με τον παράγοντα πήξης VIII (FVIII). Τα προϊόντα με τα οποία γίνεται η θεραπεία υποκατάστασης με FVIII μπορούν γενικά να ενταχθούν σε δύο ευρείες κατηγορίες, στους παραγόμενους από το πλάσμα FVIII (pdFVIII) και στους ανασυνδυασμένους FVIII (rFVIII). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχει δοθεί άδεια κυκλοφορίας σε ένα ευρύ φάσμα προϊόντων pdFVIII και rFVIII.

Μια σημαντική επιπλοκή της θεραπείας με FVIII είναι η εμφάνιση αλλοαντισωμάτων IgG (αναστολέων) που εξουδετερώνουν τη δραστηριότητα του FVIII, προκαλώντας απώλεια ελέγχου των αιμορραγιών. Η θεραπεία των ασθενών που αναπτύσσουν αναστολείς απαιτεί προσεκτικό χειρισμό κατά περίπτωση και μπορεί να εμφανίζεται αντίσταση στη θεραπεία.

Η θεραπεία τόσο με pdFVIII όσο και με rFVIII μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αναστολέων [που ελέγχεται με τη μέθοδο Nijmegen της ανάλυσης Bethesda και ορίζεται ως $\geq 0,6$ μονάδες Bethesda (BU) για αναστολέα «χαμηλού τίτλου» και >5 BU για αναστολέα «υψηλού τίτλου»].

Η εμφάνιση ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που λαμβάνουν προϊόντα FVIII πραγματοποιείται κυρίως σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PUP) ή είχαν λάβει προηγουμένως ελάχιστη θεραπεία (MTP) και οι οποίοι εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των πρώτων 50 ημερών έκθεσης (ED) στη θεραπεία. Οι αναστολείς είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PTP).

Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων μπορούν να ομαδοποιηθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία:

- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν τον τύπο της μετάλλαξης του γονιδίου F8, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας, την εθνικότητα, το οικογενειακό ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων και πιθανώς τον σχηματισμό HLA-DR (ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων-σχετιζόμενων με το αντιγόνο D).
- Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνουν την ένταση της έκθεσης, τον αριθμό των ημερών έκθεσης (ED), την κατ'επίκληση θεραπεία που συνιστά μεγαλύτερο κίνδυνο από την προφύλαξη, ειδικά στο πλαίσιο σημάτων κινδύνου όπως ένα τραύμα ή μια χειρουργική επέμβαση, ενώ η νεαρή ηλικία κατά την πρώτη θεραπεία συνιστά μεγαλύτερο κίνδυνο.

Το αν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των διαφορετικών τύπων προϊόντων υποκατάστασης FVIII παραμένει ασαφές. Οι διαφορές μεταξύ των προϊόντων σε κάθε κατηγορία FVIII και, συνεπώς, οι διαφορετικοί κίνδυνοι μεταξύ των μεμονωμένων προϊόντων, είναι αληθοφανείς από βιολογική άποψη. Η κατηγορία pdFVIII αποτελείται από προϊόντα με ή χωρίς παράγοντα Von Willebrand (VWF) και αυτά με VWF περιέχουν ένα φάσμα επιπέδων VWF. Σε ορισμένες πειραματικές μελέτες έχει προταθεί για τον VWF ένας ρόλος προστασίας των επιτόπων FVIII έναντι της αναγνώρισης από τα κύτταρα παρουσίας αντιγόνου, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσογονικότητας, αν και αυτό παραμένει σε θεωρητικό επίπεδο. Ο VWF δεν είναι παρών στον rFVIII, αλλά υπάρχει σημαντική ετερογένεια εντός της κατηγορίας rFVIII, για παράδειγμα λόγω της χρήσης διαφορετικών παρασκευαστικών διαδικασιών, με ένα ευρύ φάσμα προϊόντων από διαφορετικούς παρασκευαστές να παράγονται τα τελευταία 20 έτη. Αυτές οι διαφορετικές παρασκευαστικές διαδικασίες (συμπεριλαμβανομένων των διαφορετικών κυτταρικών σειρών που χρησιμοποιούνται για τον σχεδιασμό των προϊόντων rFVIII) μπορούν θεωρητικά να οδηγήσουν σε διαφορετική ανοσογονικότητα.

Τον Μάιο του 2016, μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που είχε ως στόχο τη μελέτη της επίπτωσης των αναστολέων στις δύο κατηγορίες (προϊόντα pdFVIII έναντι

προϊόντων rFVIII) δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine¹. Η εν λόγω δοκιμή, γνωστή ως μελέτη SIPPET («Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers») διενεργήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί ο σχετικός κίνδυνος των αναστολέων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII συγκριτικά με rFVIII. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προϊόντα rFVIII είχαν κατά 87% μεγαλύτερη επίπτωση όλων των αναστολέων σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII (που περιείχε VWF) (λόγος κινδύνου, 1,87, ΔΕ 95%, 1,17 έως 2,96).

Στις 6 Ιουλίου 2016, κινήθηκε από το Paul-Ehrlich-Institut στη Γερμανία μια διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK ως αποτέλεσμα των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) η αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης των αποτελεσμάτων της μελέτης SIPPET στις άδειες κυκλοφορίας των σχετικών προϊόντων FVIII και η έκδοση σύστασης σχετικά με το αν αυτές θα πρέπει να διατηρηθούν, να μεταβληθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν και αν θα πρέπει να εφαρμοστούν δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου. Η παραπομπή εστιάζει στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες.

Εκτός από την πρόσφατη δημοσίευση σχετικά με τη μελέτη SIPPET, από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ζητήθηκε η αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης και άλλων σχετικών δεδομένων ασφάλειας αναφορικά με την ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες στις άδειες κυκλοφορίας των δικών τους προϊόντων FVIII συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης του ενδεχομένου ανάληψης δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Οι κύριοι συγγραφείς της μελέτης SIPPET κλήθηκαν επίσης να απαντήσουν σε μια λίστα ερωτημάτων σχετικά με τις μεθόδους της μελέτης και τα ευρήματα της μελέτης, και να παρουσιάσουν τα συμπεράσματά τους στη συνεδρίαση ολομέλειας της PRAC τον Φεβρουάριο του 2017. Οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους κύριους συγγραφείς της μελέτης SIPPET κατά τη διάρκεια της παραπομπής επίσης ελήφθησαν υπόψη από την PRAC για την εξαγωγή των συμπερασμάτων της.

Κλινική συζήτηση

Δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης

Οι αποκρίσεις των ΚΑΚ αναφέρονταν σε μια σειρά δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης (μεταξύ άλλων των CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), οι οποίες επιδίωκαν την αξιολόγηση τυχόν διαφορικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών των pdFVIII και rFVIII, καθώς και τυχόν διαφορικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων της κατηγορίας rFVIII.

Οι εν λόγω μελέτες έχουν αποδώσει διαφορετικά αποτελέσματα και πάσχουν από τους περιορισμούς των μελετών παρατήρησης και συγκεκριμένα από πιθανό συστηματικό σφάλμα επιλογής. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων είναι πολυπαραγοντικός (εκτός από οποιονδήποτε υποτιθέμενο ειδικό για το προϊόν κίνδυνο) και τέτοιες μελέτες δεν είχαν πάντα τη δυνατότητα συλλογής πληροφοριών σχετικά με συναφείς συμμεταβλητές και ανάλογης προσαρμογής των αναλύσεων. Η υπολειπόμενη σύγχυση αποτελεί αναπόφευκτα μια σημαντική αβεβαιότητα. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου έχουν υπάρξει αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής μεμονωμένων προϊόντων και αλλαγές στα θεραπευτικά σχήματα μεταξύ των κέντρων των μελετών, ως εκ τούτου η «όμοια» σύγκριση μεταξύ των προϊόντων

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)

δεν είναι πάντα δυνατή. Οι παράγοντες αυτοί καθιστούν απαιτητικό τον έλεγχο τέτοιων μελετών καθώς και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Στη μελέτη CANAL² δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία διαφορών κατηγορίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων pdFVIII με σημαντικές ποσότητες παράγοντα Willebrand. Για «κλινικά σχετικούς» αναστολείς, ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 0,7 (ΔΕ 95% 0,4-1,1) και για αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU) ήταν 0,8 (ΔΕ 95% 0,4-1,3).

Στη μελέτη RODIN/Pednet³ επίσης δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία διαφορών κατηγορίας ως προς τον κίνδυνο αναστολέων μεταξύ όλων των pdFVIII έναντι όλων των rFVIII. Για «κλινικά σχετικούς» αναστολείς, ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 0,96 (ΔΕ 95% 0,62-1,49) και για αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU/ml) ήταν 0,95 (ΔΕ 95% 0,56-1,61). Ωστόσο, στη μελέτη εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων (όλα τα προϊόντα και αυξημένου τίτλου) για τον 2^{ης} γενιάς rFVIII οκτοκόγη άλφα (Kogenate FS/Helixate NexGen) σε σύγκριση με τον 3^{ης} γενιάς rFVIII οκτοκόγη άλφα (βάσει δεδομένων μόνο για το Advate).

Παρόμοια με τη μελέτη RODIN/Pednet, στη μελέτη UKHCDO εντοπίστηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος αναστολέων (όλα τα προϊόντα και αυξημένου τίτλου) για το Kogenate FS/Helixate NexGen (2^{ης} γενιάς rFVIII) σε σύγκριση με το Advate (3^{ης} γενιάς rFVIII). Αν και αυτό κατέστη μη σημαντικό όταν οι ασθενείς του Ηνωμένου Βασιλείου (οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν επίσης στη μελέτη RODIN/Pednet) αποκλείστηκαν. Υπήρξαν επίσης αποδεικτικά στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο με το Refacto AF (έναν 3^{ης} γενιάς rFVIII) έναντι του Advate, αλλά μόνο για την ανάπτυξη όλων των αναστολέων. Όμοια με τη μελέτη UKHCDO, στη μελέτη FranceCoag επίσης δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος για οποιαδήποτε από τα προϊόντα rFVIII έναντι του Advate όταν οι Γάλλοι ασθενείς (επίσης συμμετείχαν στη μελέτη RODIN/Pednet) αποκλείστηκαν.

Πριν από την τρέχουσα παραπομπή, σημειώθηκε ότι η PRAC είχε ήδη εξετάσει τις συνέπειες των μελετών RODIN/Pednet, UKHCDO και FranceCoag για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ των προϊόντων FVIII. Το 2013, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της μελέτης RODIN/Pednet δεν ήταν επαρκώς αξιόπιστα ώστε να υποστηρίξουν το συμπέρασμα ότι το Kogenate FS/Helixate NexGen συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα VIII σε σύγκριση με άλλα προϊόντα. Το 2016, η PRAC εξέτασε τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης και των τριών μελετών (RODIN/Pednet, UKHCDO και FranceCoag) και πάλι αποφάνθηκε ότι τα τρέχοντα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία δεν επιβεβαιώνουν ότι το Kogenate Bayer/Helixate NexGen συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναστολέων του παράγοντα VIII, σε σύγκριση με άλλα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Μελέτες χρηματοδοτούμενες από τον ΚΑΚ

Οι ΚΑΚ παρείχαν μια ανάλυση ανάπτυξης αναστολέων χαμηλού και υψηλού τίτλου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α (FVIII < 1%) από όλες τις κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης που διεξήχθησαν με τα προϊόντα τους, καθώς και μια κρίσιμη εξέταση των περιορισμών των μελετών αυτών.

Τα δεδομένα προήλθαν από ένα πολύ ευρύ φάσμα ετερογενών μελετών για όλα τα προϊόντα και διαχρονικά. Πολλές από τις εν λόγω μελέτες ήταν μικρές και δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι μελέτες ήταν κυρίως μονού σκέλους και δεν παρέχουν δεδομένα για τη διεξαγωγή συγκριτικής ανάλυσης (είτε μεταξύ των pdFVIII και rFVIII ως σύγκριση κατηγοριών είτε εντός της κατηγορίας rFVIII). Ωστόσο, οι γενικές εκτιμήσεις των ποσοστών αναστολέων από τις μελέτες αυτές για μεμονωμένα προϊόντα είναι γενικά σύμφωνες με τα ευρήματα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης.

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>

Στην περίπτωση των μεγαλύτερων και πιο σχετικών μελετών για τα προϊόντα pdFVIII, τα ποσοστά αναστολέων που παρατηρήθηκαν (συχνά χωρίς να αναφέρεται ότι πρόκειται για υψηλού ή χαμηλού τίτλου) κυμαίνονταν από 3,5 έως 33%, με τα περισσότερα γύρω στο 10-25%. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις παρασχέθηκαν λίγες πληροφορίες σχετικά με τις μεθόδους, τους πληθυσμούς των ασθενών και τη φύση των αναστολέων για την αξιολόγηση των πληροφοριών στο πλαίσιο των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων δεδομένων. Για τα περισσότερα προϊόντα rFVIII, διατίθενται πιο πρόσφατες και σχετικότερες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Τα ποσοστά αναστολέων στις εν λόγω μελέτες κυμαίνονται από 15 έως 38% για όλους τους αναστολείς και από 9 έως 22,6% για αναστολείς υψηλού τίτλου, δηλαδή εντός του εύρους συχνότητας «πολύ συχνή».

Η PRAC εξέτασε επίσης τα ενδιάμεσα αποτελέσματα, που υποβλήθηκαν από τους KAK, από εν εξελίξει μελέτες από την CSL (CRD019_5001) και την Bayer (Leopold KIDS, 13400, μέρος B).

Επιπλέον, η PRAC εξέτασε κλινικές δοκιμές και επιστημονική βιβλιογραφία για *de novo* αναστολείς σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Η ανάλυση κατέδειξε ότι η συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων είναι πολύ χαμηλότερη σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία συγκριτικά με όσους δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι σε πολλές μελέτες συμπεριλαμβανομένου του μητρώου EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System, Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης Ασφάλειας Ασθενών με Αιμορροφιλία) (Iorio A, 2017⁴, Fischer K, 2015⁵) η συχνότητα θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί ως «όχι συχνή».

Η μελέτη SIPPET

Η μελέτη SIPPET ήταν μια ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολυεθνική δοκιμή διερεύνησης της επίπτωσης των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή αιμορροφιλία Α (συγκέντρωση FVIII στο πλάσμα <1%) με χρήση συμπτωμάτων pdFVIII ή rFVIII. Οι επιλέξιμοι ασθενείς (ηλικία <6 ετών, άρρενες, σοβαρή αιμορροφιλία Α, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με οποιοδήποτε συμπύκνωμα FVIII ή μόνο ελάχιστη θεραπεία με συστατικά αίματος) συμπεριλήφθηκαν από 42 κέντρα. Οι κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν η επίπτωση όλων των αναστολέων ($\geq 0,4$ BU/ml) και η επίπτωση των αναστολέων υψηλού τίτλου (≥ 5 BU/ml), αντίστοιχα.

Αναστολείς αναπτύχθηκαν σε 76 ασθενείς, 50 από τους οποίους είχαν αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU). Αναστολείς αναπτύχθηκαν σε 29 από τους 125 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII (20 ασθενείς είχαν αναστολείς υψηλού τίτλου) και σε 47 από τους 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rFVIII (30 ασθενείς είχαν αναστολείς υψηλού τίτλου). Η αθροιστική επίπτωση όλων των αναστολέων ήταν 26,8% [διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95%, 18,4 έως 35,2] με pdFVIII και 44,5% (ΔΕ 95%, 34,7 έως 54,3) με rFVIII. Η αθροιστική επίπτωση των αναστολέων υψηλού τίτλου ήταν 18,6% (ΔΕ 95%, 11,2 έως 26,0) και 28,4% (ΔΕ 95%, 19,6 έως 37,2), αντίστοιχα. Στα μοντέλα παλινδρόμησης Cox για τα πρωτεύοντα τελικά σημεία όλων των αναστολέων, ο rFVIII συνδέθηκε με επίπτωση υψηλότερη κατά 87% από τον pdFVIII (λόγος κινδύνου, 1,87, ΔΕ 95%, 1,17 έως 2,96). Η εν λόγω σύνδεση παρατηρήθηκε σταθερά στην πολυκριτηριακή ανάλυση. Για αναστολείς υψηλού τίτλου, ο λόγος κινδύνου ήταν 1,69 (ΔΕ 95%, 0,96 έως 2,98).

Ad hoc συνεδρίαση ομάδας εμπειρογνομόνων

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.

Η PRAC εξέτασε τις απόψεις που εξέφρασαν οι εμπειρογνώμονες κατά τη διάρκεια μιας ad hoc συνεδρίασης. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων υποστήριξε ότι οι σχετικές διαθέσιμες πηγές δεδομένων είχαν ληφθεί υπόψη. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων θεώρησε ότι χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα προκειμένου να τεκμηριωθεί εάν υπάρχουν κλινικά σχετικές διαφορές στη συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ διαφορετικών προϊόντων του παράγοντα VIII και ότι, κατ' αρχήν, τέτοια δεδομένα θα πρέπει να συλλέγονται ξεχωριστά για τα μεμονωμένα προϊόντα, καθώς ο βαθμός ανοσογονικότητας θα είναι δύσκολο να γενικευτεί στις κατηγορίες των προϊόντων (δηλαδή, στα ανασυνδυασμένα έναντι των παραγόμενων από το πλάσμα).

Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν επίσης ότι ο βαθμός ανοσογονικότητας διαφορετικών προϊόντων συνολικά περιγράφηκε με επάρκεια, με τις τροποποιήσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) που προτάθηκαν από την PRAC να υπογραμμίζουν την κλινική συνάφεια της ανάπτυξης αναστολέων (συγκεκριμένα αναστολέων χαμηλού τίτλου συγκριτικά με αναστολείς υψηλού τίτλου), καθώς και την «πολύ συχνή» συχνότητα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και την «όχι συχνή» σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι εμπειρογνώμονες επίσης πρότειναν μελέτες που θα μπορούσαν περαιτέρω να χαρακτηρίσουν τις ιδιότητες ανοσογονικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων με παράγοντα VIII (π.χ. μηχανιστικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης).

Συζήτηση

Η PRAC έκρινε ότι, ως προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η SIPPET απέφυγε πολλούς από τους σχεδιαστικούς περιορισμούς των μελετών παρατήρησης και των μελετών που βασίζονται σε μητρώο και έχουν διεξαχθεί ως τώρα για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Ωστόσο η PRAC εκτιμά ότι υπάρχουν αβεβαιότητες αναφορικά με τα ευρήματα της μελέτης SIPPET, οι οποίες αποκλείουν το συμπέρασμα ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με προϊόντα rFVIII σε σύγκριση με τα προϊόντα pdFVIII που μελετήθηκαν στην εν λόγω κλινική δοκιμή, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Η ανάλυση SIPPET δεν επιτρέπει την εξαγωγή ειδικών για το προϊόν συμπερασμάτων καθώς σχετίζεται μόνο με έναν μικρό αριθμό συγκεκριμένων προϊόντων FVIII. Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ούτε διέθετε την ισχύ να παράγει επαρκή, ειδικά για το προϊόν δεδομένα και, επομένως, να εξάγει συμπεράσματα σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Συγκεκριμένα, μόνο 13 ασθενείς (10% του σκέλους FVIII) έλαβαν ένα προϊόν rFVIII τρίτης γενιάς. Ωστόσο, παρά την έλλειψη αξιόπιστων αποδεικτικών στοιχείων για υποστήριξη των διαφορικών κινδύνων μεταξύ των προϊόντων rFVIII, οι διαφορικοί κίνδυνοι δεν μπορούν να αποκλειστούν, καθώς πρόκειται για μια ετερογενή κατηγορία προϊόντων με διαφορές ως προς τη σύσταση και τις μορφοποιήσεις. Συνεπώς, υπάρχει μεγάλος βαθμός αβεβαιότητας γύρω από την επέκταση των ευρημάτων της δοκιμής SIPPET στο σύνολο της κατηγορίας rFVIII, ειδικά για τα προϊόντα rFVIII στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας και δεν συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή SIPPET.
- Η μελέτη SIPPET εμφανίζει μεθοδολογικούς περιορισμούς, με συγκεκριμένη αβεβαιότητα γύρω από το αν η διαδικασία τυχαιοποίησης (μέγεθος ομάδας 2) μπορεί να έχει εισαγάγει ένα τυπικό σφάλμα επιλογής στη μελέτη.
- Υπήρξαν, επίσης, αποκλίσεις από το τελικό πρωτόκολλο και το σχέδιο στατιστικής ανάλυσης. Από στατιστικής πλευράς, οι ανησυχίες περιλαμβάνουν το γεγονός ότι δεν έχει δημοσιευτεί προκαθορισμένη κύρια ανάλυση και το γεγονός ότι η μελέτη τερματίστηκε πρόωμα μετά τη δημοσίευση της μελέτης RODIN υποδεικνύοντας ότι το Kogenate FS ενδέχεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού αναστολέων. Αν και αυτό δεν θα μπορούσε να αποτραπεί, ο πρόωμος τερματισμός μιας δοκιμής ανοικτής επισημάνσης αυξάνει την

πιθανότητα του τυπικού σφάλματος ερευνητή και υπερβολικής αύξησης της πιθανότητας εντοπισμού μιας επίδρασης που δεν είναι παρούσα.

- Τα θεραπευτικά σχήματα στην ΕΕ διαφέρουν από αυτά της μελέτης SIPPET. Επομένως, η συνάφεια για την κλινική πρακτική στη Ευρωπαϊκή Ένωση (και συνεπώς για τα προϊόντα που υπόκεινται στην εν λόγω διαδικασία) είναι αμφισβητούμενη. Δεν είναι βέβαιο εάν τα ευρήματα της SIPPET μπορούν να επεκταθούν στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία στην τρέχουσα κλινική πρακτική στην Ευρωπαϊκή Ένωση, καθώς ο τύπος και η ένταση θεραπείας έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων σε προηγούμενες μελέτες. Είναι σημαντικό ότι οι ΠΧΠ στην ΕΕ δεν περιλαμβάνουν τροποποιημένη προφύλαξη (όπως ορίζεται στη μελέτη SIPPET) ως εγκεκριμένη δοσολογία και η επίπτωση της εμφανούς ανισορροπίας των μη καθορισμένων άλλων συνδυασμών των τύπων θεραπείας στα ευρήματα της SIPPET είναι ασαφής. Συνεπώς, παραμένει αβέβαιο το αν ο ίδιος διαφορικός κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων που παρατηρείται στη μελέτη SIPPET θα ήταν εμφανής σε πληθυσμούς ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κατά την ιατρική περίθαλψη ρουτίνας σε άλλες χώρες όπου ο τύπος θεραπείας (δηλαδή η κύρια προφύλαξη) διαφέρει από αυτόν της μελέτης. Τα πρόσθετα διευκρινιστικά σημεία που παρασχέθηκαν από τους συγγραφείς της SIPPET δεν επιλύουν πλήρως αυτήν την αβεβαιότητα.

Έχοντας λάβει υπόψη τα προαναφερόμενα αποτελέσματα της SIPPET, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και όλες τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, καθώς και τις απόψεις των εμπειρογνομόνων, όπως εκφράστηκαν στην *ad-hoc* συνεδρίαση των ειδικών, η PRAC κατέληξε στο εξής συμπέρασμα:

- Η ανάπτυξη αναστολέων αποτελεί αναγνωρισμένο κίνδυνο τόσο για τα προϊόντα pdFVIII όσο και για τα προϊόντα rFVIII. Αν και οι κλινικές μελέτες για ορισμένα μεμονωμένα προϊόντα έχουν αναγνωρίσει περιορισμένους αριθμούς περιπτώσεων ανάπτυξης αναστολέων, αυτές είναι συνήθως μικρές μελέτες με μεθοδολογικούς περιορισμούς ή μελέτες που δεν έχουν σχεδιαστεί επαρκώς για την αξιολόγηση του εν λόγω κινδύνου.
- Τα προϊόντα FVIII είναι ετερογενή και η αληθοφάνεια των διαφορετικών ποσοστών ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ μεμονωμένων προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί.
- Μεμονωμένες μελέτες έχουν αναγνωρίσει ένα ευρύ φάσμα ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων, αλλά η απευθείας συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων των μελετών είναι αμφισβητήσιμη βάσει της ποικιλίας των μεθόδων των μελετών και των πληθυσμών των ασθενών διαχρονικά.
- Η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας) τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες.
- Τέλος, η PRAC σημείωσε ότι, μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησης του διαφορικού κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII πάσχουν από μια ποικιλία δυνητικών μεθοδολογικών περιορισμών και βάσει των διαθέσιμων δεδομένων που εξετάστηκαν δεν υπάρχουν σαφή και συνεκτικά αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές στον σχετικό κίνδυνο μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στις αποκρίσεις των ΚΑΚ δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά

σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII.

Βάσει των ανωτέρω, η PRAC συνέστησε τις ακόλουθες επικαιροποιήσεις στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ καθώς και στις παραγράφους 2 και 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης για τα προϊόντα FVIII που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII):

- Η παραγράφος 4.4 της ΠΧΠ θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση σχετικά με την κλινική σημασία της παρακολούθησης ασθενών για ανάπτυξη αναστολέων του FVIII (συγκεκριμένα, μια προειδοποίηση σχετικά με τις κλινικές επιπτώσεις των αναστολέων χαμηλού έναντι υψηλού τίτλου).
- Όσον αφορά τις παραγράφους 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα ανθρώπινου FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, τέτοιες δηλώσεις θα πρέπει να αφαιρεθούν. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν μια συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων FVIII εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, συνεπώς η PRAC συνιστά η ΠΧΠ να ευθυγραμμίζεται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν. Για προϊόντα για τα οποία η παράγραφος 4.2 περιέχει την ακόλουθη δήλωση για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία: «<Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του {(Εμπορική) ονομασία} σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. >», η παραπάνω συχνότητα για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία δεν θα πρέπει να εφαρμοστεί. Σχετικά με την παράγραφο 5.1, οποιαδήποτε αναφορά σε μελέτες ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία θα πρέπει να διαγραφεί εκτός εάν οι μελέτες διεξήχθησαν σύμφωνα με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας ή οι μελέτες παρέχουν αξιόπιστα αποδεικτικά στοιχεία για συχνότητα αναστολέων στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία μικρότερη από «πολύ συχνή» ή για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, διαφορετική από «όχι συχνή» (όπως περιγράφεται στα συνημμένα των αναφορών αξιολόγησης της PRAC).

Πλέον της αξιολόγησης του συνόλου των αποκρίσεων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ για τη σουσοκτοκόνη άλφα (Obizur), η PRAC έκρινε ότι η έκβαση της διαδικασίας παραπομπής βάσει του εν λόγω άρθρου 31 δεν ισχύει για το συγκεκριμένο προϊόν, λαμβάνοντας υπόψιν την ένδειξη του Obizur (επικτήτη αιμορροφιλία Α λόγω ανασταλτικών αντισωμάτων έναντι του ενδογενούς FVIII) και του διαφορετικού πληθυσμού-στόχου.

Σχέση οφέλους–κινδύνου

Βάσει των τρεχόντων αποδεικτικών στοιχείων από τη μελέτη SIPPET, καθώς και των δεδομένων από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης που περιλαμβάνονται στις αποκρίσεις των ΚΑΚ, και των απόψεων που εκφράστηκαν από τους εμπειρογνώμονες κατά την *ad hoc* συνεδρίασή τους, η PRAC συμφώνησε ότι τα τρέχοντα αποδεικτικά στοιχεία δεν παρέχουν σαφή και συνεκτικά στοιχεία οποιωνδήποτε στατιστικά και κλινικά σημαντικών διαφορών ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων rFVIII και pdFVIII. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον ρόλο του VWF στην προστασία έναντι της ανάπτυξης αναστολέων.

Με δεδομένο το ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι ετερογενή, δεν αποκλείεται τα μεμονωμένα προϊόντα να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε εν εξελίξει ή μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Στις μεμονωμένες μελέτες, μεταξύ των προϊόντων αναγνωρίστηκε ένα ευρύ φάσμα συχνότητας αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε ώστε να κάνει διάκριση μεταξύ των μεμονωμένων προϊόντων σε κάθε κατηγορία. Λόγω των πολύ διαφορετικών μεθόδων μελέτης και πληθυσμών ασθενών που έχουν μελετηθεί διαχρονικά και της ασυμφωνίας των ευρημάτων μεταξύ των μελετών, η PRAC διαπίστωσε ότι το σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων δεν υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι τα φάρμακα του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII, ως κατηγορία, ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων από την κατηγορία προϊόντων που παράγονται από το πλάσμα.

Εξάλλου, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν στις πληροφορίες προϊόντος αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα του ανθρώπινου παράγοντα FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, η PRAC συνιστά η ΠΧΠ να ευθυγραμμίζεται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων του παράγοντα VIII που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και την προφύλαξη από αιμορραγία των ασθενών με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII), παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ).

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της σύστασης της PRAC κατά τη διάρκεια της συνεδριάσής της τον Μάιο του 2017, ο KAK, LFB Biomedicaments, εξέφρασε τη διαφωνία του ως προς την αρχική σύσταση της PRAC.

Λαμβάνοντας υπόψη την αναλυτική αιτιολόγηση του KAK, η PRAC διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης.

Συζήτηση στους κόλπους της PRAC σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας) τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες. Τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII.

Συνολικά, η PRAC διατηρεί τα συμπεράσματά της ότι οι τυποποιημένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα για τα προϊόντα FVIII σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, εκτός εάν ένα άλλο εύρος συχνότητας για ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν καταδεικνύεται από αξιόπιστες κλινικές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα θα συνοψίζονταν στην παράγραφο 5.1.

Διαβούλευση με εμπειρογνώμονες

Η PRAC διαβουλευτήκε με εμπειρογνώμονες σε μια ad-hoc συνεδρίαση σχετικά με ορισμένες πτυχές της λεπτομερούς αιτιολόγησης που υποβλήθηκε από την LFB Biomedicaments.

Συνολικά, η ομάδα εμπειρογνώμωνων υποστήριξε τα αρχικά συμπεράσματα της PRAC και συμφώνησε ότι οι προτεινόμενες πληροφορίες προϊόντος παρέχουν ένα επαρκές επίπεδο πληροφοριών με σκοπό τη σωστή ενημέρωση των ιατρών που συνταγογραφούν και των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων. Δεν συστήθηκε περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων πέραν των πληροφοριών προϊόντος ή τη λήψη τυχόν επιπρόσθετων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Η ομάδα συμφώνησε επίσης ότι ειδικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των αναστολέων για κάθε προϊόν δεν θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ, καθώς οι διαθέσιμες μελέτες δεν διαθέτουν επαρκή ισχύ ώστε να εξάγουν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με την απόλυτη συχνότητα για κάθε προϊόν ή για τη σχετική συχνότητα των αναστολέων μεταξύ των προϊόντων.

Οι εμπειρογνώμονες υπογράμμισαν ότι θα πρέπει να ενθαρρύνεται η συνεργασία μεταξύ ακαδημαϊκής κοινότητας, βιομηχανίας και ρυθμιστικών αρχών προκειμένου να συλλέγονται εναρμονισμένα δεδομένα μέσω των μητρώων.

Συμπεράσματα της PRAC

Συμπερασματικά, επιπλέον της αρχικής αξιολόγησης και της διαδικασίας επανεξέτασης, η PRAC διατηρεί το συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ).

Την 1^η Σεπτεμβρίου 2017, η PRAC εξέδωσε σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CHMP σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK που είναι αποτέλεσμα δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII (βλ. παράρτημα Γ και παράρτημα Α).
- Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων για τις κατηγορίες των προϊόντων ανασυνδυασμένου και παραγόμενου από το πλάσμα FVIII, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PUP). Στα εν λόγω δεδομένα συμπεριλαμβανόταν δημοσιευμένη βιβλιογραφία (μελέτη SIPPET⁶), δεδομένα που παρήχθησαν σε μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και μια σειρά μελετών παρατήρησης που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που παρήχθησαν σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες κοόρτης, δεδομένα που υποβλήθηκαν από τις εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών της ΕΕ, καθώς και αποκρίσεις που παρασχέθηκαν από τους συγγραφείς της μελέτης SIPPET. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη την αιτιολόγηση που υποβλήθηκε από την LFB Biomedicaments ως βάση για το αίτημά της για επανεξέταση της σύστασης της PRAC και τις απόψεις που

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

εκφράστηκαν σε δύο συνεδριάσεις εμπειρογνομόνων που έλαβαν χώρα στις 22 Φεβρουαρίου και στις 3 Αυγούστου 2017.

- Η PRAC σημείωσε ότι η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII συνολικά. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες.
- Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι οι μελέτες που διεξήχθησαν μέχρι σήμερα πάσχουν από μια ποικιλία μεθοδολογικών περιορισμών και ότι, συνολικά, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν υπάρχουν σαφή και συνεκτικά αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές στους σχετικούς κινδύνους μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στις απαντήσεις του KAK δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII. Με δεδομένο το ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι ετερογενή, δεν αποκλείεται τα μεμονωμένα προϊόντα να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε εν εξελίξει ή μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Η PRAC σημείωσε ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προϊόντων παράγοντα VIII όπως ενδείκνυνται στη θεραπεία και την προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α έχουν τεκμηριωθεί. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC έκρινε ότι οι επικαιροποιήσεις της ΠΧΠ για τα προϊόντα FVIII είναι δικαιολογημένες: η παράγραφος 4.4 θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση σχετικά με την κλινική σημασία της παρακολούθησης των ασθενών για ανάπτυξη αναστολέων του FVIII. Όσον αφορά τις παραγράφους 4.8 και 5.1, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Αποτελέσματα κλινικών μελετών που δεν είναι αρκετά αξιόπιστα (π.χ. πάσχουν από μεθοδολογικούς περιορισμούς) δεν θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων FVIII. Η PRAC συνέστησε ανάλογες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος. Εξάλλου, καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα του ανθρώπινου FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, η PRAC συνέστησε οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων αυτών να ευθυγραμμίζονται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν.

Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII παραμένει θετική και συνέστησε τις μεταβολές στους όρους των αδειών κυκλοφορίας.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.