

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iblias 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 250/500/1 000/2 000/3 000 IU lidského koagulačního faktoru VIII.

- Jeden ml přípravku Iblias 250 IU obsahuje přibližně 100 IU (250 IU / 2,5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Iblias 500 IU obsahuje přibližně 200 IU (500 IU / 2,5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Iblias 1000 IU obsahuje přibližně 400 IU (1 000 IU / 2,5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Iblias 2000 IU obsahuje přibližně 400 IU (2 000 IU / 5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Iblias 3000 IU obsahuje přibližně 600 IU (3 000 IU / 5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.

Síla (IU) je určena chromogenní zkouškou podle Evropského lékopisu. Specifická účinnost přípravku Iblias je přibližně 4 000 IU/mg bílkoviny.

Oktokog alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (rDNA) plné délky) je purifikovaný protein, který má 2 332 aminokyselin. Je vyráběn rekombinantní DNA technologií v ledvinových buňkách křeččích mláďat (BHK), do kterých byl zaveden gen pro lidský faktor VIII. Přípravek Iblias se vyrábí bez přidání proteinu lidského nebo zvířecího původu do procesu buněčné kultivace, purifikace nebo finální formulace.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: pevný, bílý až nažloutlý.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek Iblias může být používán u všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Dávka a délka substituční léčby závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na lokalizaci a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity.

Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

Požadované jednotky = tělesná hmotnost (kg) x požadované zvýšení faktoru VIII (% nebo IU/dl) x reciproční hodnota pozorovaného uzdravení (tj. 0,5 pro uzdravení 2,0 %).

Podané množství a frekvence podávání mají být vždy zacíleny na klinickou účinnost požadovanou v individuálním případě.

V případě následujících výskytů krvácení nemá aktivita faktoru VIII v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny). Následující tabulka může být použita jako návod pro dávkování během epizod krvácení a během operace:

Tabulka 1: Návod pro dávkování během krvácivých epizod a chirurgické operace

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
<u>Krvácení</u> Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20–40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30–60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3–4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a akutní porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie	60–100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
<u>Chirurgické operace</u> Menší operace včetně extrakce zubů	30–60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
Větší operace	80–100 (před- a pooperační)	Infúzi opakujte po 8–24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, poté terapie nejméně dalších 7 dnů, aby bylo udrženo 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilí A jsou obvykle podávány dospívajícím (≥ 12 let věku) a dospělým pacientům dávky 20 až 40 IU přípravku Iblias na kg tělesné hmotnosti dva až třikrát týdně.

V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávání léku v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Dříve neléčení pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Iblias u dříve neléčených pacientů nebyla dosud stanovena. Dostupné jsou omezené údaje.

Pediatrická populace

Studie bezpečnosti a účinnosti byla provedena u dětí od 0–12 let (viz bod 5.1). U dětí do 1 roku jsou k dispozici omezené údaje.

Doporučené profylaktické dávky jsou 20–50 IU/kg dvakrát týdně, třikrát týdně nebo každé dva dny podle individuálních požadavků. U pediatrických pacientů ve věku nad 12 let jsou doporučení pro dávkování stejná jako u dospělých.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Iblias má být aplikován intravenózně po dobu 2 až 5 minut v závislosti na celkovém objemu. Rychlost aplikace má být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min). Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Iblis může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno, aby okamžitě přerušili používání tohoto léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí, které zahrnují kopřivku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoli přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Kardiovaskulární příhody

Hemofiličtí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofiličtí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u těch pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto mají být pacienti vyšetřeni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriémie a trombózy v místě vstupu katetru. Tyto komplikace nesouvisely se samotným přípravkem.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je přípravek Iblis podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

Obsah sodíku

Pro síly 250/500/1 000 IU:

Tento léčivý přípravek obsahuje po rekonstituci 0,081 mmol sodíku na injekční lahvičku rekonstituovaného roztoku (což odpovídá 1,86 mg na injekční lahvičku). Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Pro síly 2 000/3 000 IU:

Tento léčivý přípravek obsahuje po rekonstituci 0,156 mmol sodíku na injekční lahvičku rekonstituovaného roztoku (což odpovídá 3,59 mg na injekční lahvičku). Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen, nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním faktoru VIII během těhotenství. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s faktorem VIII provedeny. Proto má být faktor VIII během těhotenství používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Iblis vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování u zvířat nebylo hodnoceno. Proto má být faktor VIII během kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

U přípravku Iblis nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící fertilitu a jeho účinky na fertilitu u člověka nebyly stanoveny v kontrolovaných klinických studiích. Protože přípravek Iblis je substituční protein endogenního faktoru VIII, nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pokud pacienti zaznamenají závrať nebo jiné příznaky ovlivňující jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud tyto reakce neustoupí..

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Byly pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) a v některých případech mohou vyústit v závažnou anafylaxi (včetně šoku).

V souvislosti s hypersenzitivními reakcemi se mohou vyvinout protilátky proti myššímu a křeččímu proteinu.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilí A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Iblis. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA). Frekvence byly vyhodnoceny podle následující konvence: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie	Časté
	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP)*
Srdeční poruchy	Palpitace, sinusová tachykardie	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, abdominální dyskomfort, dyspepsie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, hrudní dyskomfort, reakce v místě podání injekce**	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Časté
	Dysgeusie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus, vyrážka***, alergická dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
Cévní poruchy	Zrudnutí	Méně časté

*Četnost vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilí A. PTP = dříve léčení pacienti

**patří sem extravazace v místě podání injekce, hematoma, bolest v místě podání injekce, pruritus, otok

*** vyrážka, erytematózní vyrážka, pruritická vyrážka

Pediatrická populace

V dokončených klinických studiích u 71 dříve léčených pediatrických pacientů bylo zjištěno, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí byly podobné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování humánním rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02BD02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Přípravek Iblis neobsahuje von Willebrandův faktor.

Farmakodynamické účinky

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) je prodloužený u osob s hemofilií. Stanovení aPTT je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. Léčba pomocí rFVIII normalizuje aPTT podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kontrola a prevence krvácení

Byly provedeny dvě multicentrické, otevřené, zkřížené, nekontrolované, randomizované studie u dříve léčených dospělých/dospívajících s těžkou hemofilií A (< 1 %) a jedna multicentrická, otevřená, nekontrolovaná studie u dříve léčených dětí ve věku < 12 let s těžkou hemofilií A.

Do výzkumného klinického programu bylo zařazeno celkem 204 pacientů, 153 pacientů bylo ve věku ≥ 12 let a 51 pacientů bylo ve věku < 12 let. 140 pacientů bylo léčeno pod dobu minimálně 12 měsíců a 55 z těchto pacientů po střední dobu 24 měsíců.

Tabulka 3: Spotřeba a celková míra úspěšnosti (pacienti léčení pouze profylakticky)

	Mladší děti (0 < 6 let)	Starší děti (6 < 12let)	Dospívající a dospělí 12–65 let			Celkem
			Studie 1	Studie 2 Dávková ní 2 x/týdně	Study 2 Dávková ní 3 x/týdně	
Účastníci studie	25	26	62	28	31	172
Injekční dávka/profylaxe, IU/kg BW medián (min, max)	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 – všechna krvácení (medián, 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)
Dávka/injekce pro léčbu krvácení Medián (min; max)	39 IU/kg (21;72 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
Četnost úspěšnosti*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR anualizovaná četnost krvácení

Q1 první kvartil; Q3 třetí kvartil

BW: tělesná hmotnost

*Četnost úspěšnosti je definovaná jako % krvácení léčených úspěšně pomocí ≤ 2 infuzí

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický (FK) profil přípravku Iblis byl hodnocen u dříve léčených pacientů s těžkou hemofilií A po 50 IU/kg u 21 pacientů ve věku ≥ 18 let, 5 pacientů ve věku ≥ 12 let a < 18 let a u 19 pacientů ve věku < 12 let.

Populační FK model byl vyvinut na základě všech dostupných měření FVIII (z častých odběrů na FK vyšetření a všech obnovených vzorků) v průběhu 3 klinických studií, což umožnilo výpočet FK parametrů u pacientů v různých studiích. Tabulka 4 níže uvádí FK parametry na základě populačního FK modelu.

Tabulka 4: FK parametry (geometrický průměr (%CV)) na základě chromogenního testu. *

FK parametr	≥ 18 let N=109	12-< 18 let N=23	6-< 12 let N=27	0-< 6 let 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)

* Na základě populačních FK odhadů

**AUC vypočtená pro dávku 50 IU/kg

Opakovaná FK měření po 6 až 12 měsících profylaktické léčby přípravkem Iblias neukázaly žádné významné změny FK charakteristik po dlouhodobé léčbě.

V mezinárodní studii provedené ve 41 klinických laboratořích byla hodnocena účinnost přípravku Iblias v testech FVIII:C a porovnána s přípravkem obsahujícím rFVIII plné délky. Byly stanoveny konzistentní výsledky pro oba přípravky. FVIII:C u přípravku Iblias může být změřen v plazmě pomocí jednofázového koagulačního testu a rovněž pomocí chromogenního testu při použití běžných laboratorních metod.

Analýza všech uváděných *inkrementálních* uzdravení u dříve léčených pacientů ukázala medián zvýšení o > 2 % (> 2 IU/dl) na IU/kg tělesné váhy pro přípravek Iblias. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy. Během 6–12měsíční léčebné fáze nedošlo k žádné významné změně.

Tabulka 5: Výsledky inkrementálních uzdravení z fáze III

Účastníci studie	N=115
Výsledky chromogenního testu Medián; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Výsledky jednofázového testu Medián; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě bezpečnostních farmakologických *in vitro* genotoxických studií a krátkodobých studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie opakované toxicity delší než 5 dnů, studie reprodukční toxicity a karcinogenity nebyly provedeny. Takové studie nejsou považovány za významné v důsledku tvorby protilátek proti heterogennímu humánnímu proteinu u zvířat. (FVIII je také vnitřní protein a není známo, že vyvolává jakékoli reprodukční nebo karcinogenní účinky.)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa

Histidin

Glycin

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

K rekonstituci a aplikaci mohou být použity pouze dodávané infuzní soupravy, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infuzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení přípravku Iblias obsahuje:

- jednu injekční lahvičku obsahující prášek (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorbutylové pryžové směsi a hliníkovým těsněním)
- další balení obsahující:
 - 1 filtrační přenosové zařízení 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadu
 - 1 injekční stříkačku o objemu 5 ml na jedno použití
 - 2 tampony napuštěné alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Iblias.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

Prášek přípravku Iblias musí být rekonstituován pouze s dodaným rozpouštědlem (2,5 ml nebo 5 ml vody na injekci) pomocí dodávaného sterilního filtračního přenosového zařízení injekční lahvičky. Pro infuzi musí být přípravek připravován v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Po rekonstituci je roztok čirý. Léčivé přípravky pro parenterální podání je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte přípravek Iblias, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok natažen přes filtrační přenosové zařízení injekční lahvičky do injekční sterilní injekční stříkačky na jedno použití (jsou dodávány). Přípravek Iblias je nutno rekonstituovat a podat s použitím pomůcek (adaptér injekční lahvičky, injekční lahvička s vodou na injekci, injekční stříkačka na jedno použití, venepunkční sada), které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace je dosažena pomocí adaptéru injekční lahvičky.

Pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.2.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti: za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku Iblias u dříve neléčených pacientů držitel rozhodnutí o registraci musí předložit výsledky probíhající studie “13400 - Leopold Kids Part B”	12/2018
Poregistrační studie účinnosti: za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby přípravkem Iblias držitel rozhodnutí o registraci musí předložit výsledky probíhající studie “13400 - Leopold Kids extension”	12/2020

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iblias 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: octocogum alfa 250 IU (100 IU/ml po rekonstituci).
1 injekční lahvička: octocogum alfa 500 IU (200 IU/ml po rekonstituci).
1 injekční lahvička: octocogum alfa 1 000 IU (400 IU/ml po rekonstituci).
1 injekční lahvička: octocogum alfa 2 000 IU (400 IU/ml po rekonstituci).
1 injekční lahvička: octocogum alfa 3 000 IU (600 IU/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharosa, histidin, glycin, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem
1 injekční lahvička s 2,5 ml vody na injekci.
1 injekční lahvička s 5 ml vody na injekci.
Jedna aplikační souprava obsahuje:
- 1 filtrační přenosové zařízení 20/20 [Mix2Vial]
- 1 venepunkční sadu
- 1 injekční stříkačku o objemu 5 ml na jedno použití
- 2 tampony napuštěné alkoholem na jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání. Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při teplotě do 25 °C):

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabičku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM PRO INJEKČNÍ ROZTOK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Iblias 250 IU prášek pro injekční roztok
Iblias 500 IU prášek pro injekční roztok
Iblias 1000 IU prášek pro injekční roztok
Iblias 2000 IU prášek pro injekční roztok
Iblias 3000 IU prášek pro injekční roztok

Rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU (octocogum alfa) (100 IU/ml po rekonstituci).
500 IU (octocogum alfa) (200 IU/ml po rekonstituci).
1 000 IU (octocogum alfa) (400 IU/ml po rekonstituci).
2 000 IU (octocogum alfa) (400 IU/ml po rekonstituci).
3 000 IU (octocogum alfa) (600 IU/ml po rekonstituci).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S VODOU NA INJEKCI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda na injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml [pro rekonstituci sil 250/500/1 000 IU]

5 ml [pro rekonstituci sil 2 000/3 000 IU]

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Iblias 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Iblias 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Iblias a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iblias používat
3. Jak se přípravek Iblias používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Iblias uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Iblias a k čemu se používá

Přípravek Iblias je lék, který obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII, nazývanou také oktokog alfa. Přípravek Iblias je připraven rekombinantní technologií bez přidání jakékoli složky lidského či zvířecího původu ve výrobním procesu. Faktor VIII je bílkovina, která se přirozeně vyskytuje v krvi a pomáhá při jejím srážení.

Přípravek Iblias se používá k léčbě a prevenci krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iblias používat

Nepoužívejte přípravek Iblias

- jestliže jste alergický(á) na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický(á) na myši nebo křeččí bílkoviny.

Nepoužívejte přípravek Iblias, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se před použitím tohoto přípravku svého lékaře.

Upozornění a opatření

Věnujte zvláštní opatrnost při použití přípravku Iblias a porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte svíravý pocit na hrudi, závrat' (včetně pokud vstáváte z pozice vsedě nebo vleže), vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivku), sípání, je vám nevolno nebo mdlo. Toto mohou být známky vzácné závažné náhlé alergické reakce (anafylaktická reakce) na přípravek Iblias. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.
- Vaše krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou přípravku Iblias. Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem Iblias, ihned informujte svého lékaře.
- se u Vás již objevil vznik inhibitorů faktoru VIII jiných přípravků. Pokud jste změnil(a) přípravky s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se Vám tvorba inhibitoru vrátí.
- Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce.
- je pro podání přípravku Iblias potřeba použít centrální žilní vstup. Můžete mít riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně místní infekce, bakterií v krvi (bakteriemie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Další léčivé přípravky a přípravek Iblias

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Děti a dospívající

Uvedená upozornění a opatření se týkají pacientů všech věkových skupin, dospělých a dětí.

Těhotenství a kojení

Zkušenosti s použitím přípravků obsahujících faktor VIII během těhotenství a kojení nejsou k dispozici, protože hemofilie A se u žen vyskytuje vzácně. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Iblias pravděpodobně neovlivní plodnost u mužů nebo žen, protože léčivá látka se normálně vyskytuje v těle.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud máte závratě nebo jiné příznaky ovlivňující Vaši schopnost se koncentrovat a reagovat, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud reakce neustoupí.

Přípravek Iblias obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete přípravek Iblias, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

3. Jak se přípravek Iblias používá

Léčba přípravkem Iblias bude zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií A. Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba krvácení

Váš lékař vypočítá dávku tohoto přípravku a stanoví, jak často ho máte používat, aby bylo dosaženo potřebné hladiny úrovně aktivity faktoru VIII v krvi. Lékař má vždy upravit dávku a frekvenci podávání podle Vašich individuálních potřeb. Množství a četnost používání přípravku Iblias závisí na mnoha faktorech, jako jsou:

- Vaše hmotnost,
- závažnost hemofilie,
- místo a závažnost krvácení,
- zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr,
- požadovaná hladina faktoru VIII.

Prevence krvácení

Pokud používáte přípravek Iblias za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné hmotnosti podávaná v injekci dva nebo třikrát týdně. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby u Vás byly ve vhodných intervalech prováděny příslušné laboratorní zkoušky plazmy, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Iblias může být používán u dětí všech věkových skupin. U dětí do 12 let věku mohou být zváženy vyšší dávky nebo vyšší četnost dávkování.

Pacienti s inhibitory

Pokud Vás lékař informoval, že se u Vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset používat k zastavení krvácení větší dávku přípravku Iblias. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může Váš lékař zvážit podání jiného přípravku.

Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku přípravku Iblias, kterou používáte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Doba trvání léčby

Váš lékař Vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván. Obvykle je terapie hemofilie přípravkem Iblias zapotřebí po celý život.

Jak se přípravek Iblias podává

Tento léčivý přípravek je určen pro injekci do žíly po dobu delší než 2 až 5 minut v závislosti na celkovém objemu a úrovni Vašeho pohodlí a má být použit během tří hodin po rekonstituci.

Jak se přípravek Iblias připravuje pro podání

Používejte pouze položky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. **Filtrování provádějte** pomocí adaptéru Mix2Vial.

Tento léčivý přípravek **nesmí** být smíchan s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částice nebo jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a **podrobné instrukce pro rozředění a podání uvedené na konci této příbalové informace**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Iblias, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství přípravku Iblias, než jste měl(a), řekněte to, prosím, svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Iblias

- Aplikujte okamžitě svou další dávku a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Iblias

Nepřestávejte užívat přípravek Iblias bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (méně častá závažná alergická reakce postihující krevní tlak a dýchání). Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, **ukončete okamžitě injekce/infuze a řekněte to ihned svému lékaři**. Jakýkoliv z následujících příznaků **během podávání injekce/infuze** může být časným varováním alergických a anafylaktických reakcí:

- pocit tíže na hrudi/celkový pocit nevolnosti,
- závrať,
- mírná hypotenze (mírně snížený krevní tlak, což může způsobit mdloby po vstání),
- pocit na zvracení.

U pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit méně často (méně než 1 ze 100 pacientů). Pokud k tomu dojde, může Váš lék přestat správně fungovat a může se u Vás objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- zvětšení mízních uzlin (otok pod kůží v oblasti krku, podpažních jamek nebo třísel)
- srdeční palpitace (pocit silného a rychlého nebo nepravidelného bušení srdce)
- zrychlený srdeční tep
- bolest žaludku nebo diskomfort
- porucha trávení
- horečka
- bolest na hrudi nebo diskomfort
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. krvácení pod kůží, intenzivní svědění, otok, pálení, přechodné začervenání)
- bolest hlavy

- závrať
- problémy s usínáním
- vyrážka/svědivá vyrážka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- alergické reakce, včetně závažné náhlé alergické reakce
- dysgeusie (zvláštní chuť)
- kopřivka (svědivá vyrážka)
- návaly (zrudnutí v obličeji)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Iblias uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem.

Tento přípravek může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po omezenou dobu 12 měsíců, pokud je uchováván ve vnějším obalu. Pokud uchováváte tento přípravek při pokojové teplotě, uplyne doba použitelnosti po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabičku.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítcích a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných částic nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iblias obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa). Jedna injekční lahvička s přípravkem Iblias obsahuje nominální množství 250, 500, 1 000, 2 000 nebo 3 000 IU octocogum alfa.

Dalšími složkami jsou sacharosa, histidin, glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, polysorbát 80 (*viz poslední část bodu 2*).

Rozpouštědlo
Voda na injekci.

Jak přípravek Iblias vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Iblias se dodává jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý.

Složky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením tohoto přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

България

Novimed Ltd.
Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,
Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.
Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.
Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

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

Ísland

CSL Behring AB
Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,
Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT
Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

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

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43-(0)1-80101-2463

Polska

CSL Behring sp. z o.o.
Tel. +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.
Tel. +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl
Tel. +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46-(0)8-54496670

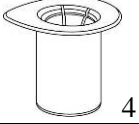
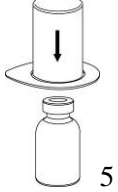

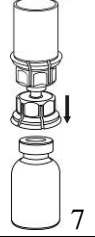

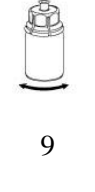

United Kingdom

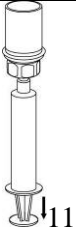

CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Podrobné instrukce pro rekonstituci a podání přípravku IblisIblis pomocí adaptéru Mix2Vial:

1.	Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.	
2.	Zahřejte neotevřené injekční lahvičky ve svých rukách na příjemnou teplotu (nesmí překročit 37 °C).	
3.	Odstraňte zaklapávací víčko z injekční lahvičky s přípravkem a rozpouštědlem a očistěte zátky antiseptickým roztokem a nechte uschnout před otevřením balení Mix2Vial.	
4.	Otevřete balení Mix2Vial odtržením víčka. Nevyndavejte Mix2Vial z blistrového obalu!	
5.	Umístěte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný, čistý povrch a držte ji pevně. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým obalem a zmáčkněte hrot konce modrého adaptéru dolů přes zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.	
6.	Pečlivě vyjměte blistrový obal ze soupravy Mix2Vial přidržení okraje a vytlačení vertikálně směrem nahoru. Ujistěte se, že vytlačujete pouze blistrový obal a nikoli soupravu Mix2Vial.	
7.	Umístěte injekční lahvičku s přípravkem na rovný a stabilní povrch. Otočte injekční lahvičku s rozpouštědlem s připojenou soupravou Mix2Vial a zatlačte na konec hrotu transparentního adaptéru směrem dolů přes zátku injekční lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo přeteče automaticky do injekční lahvičky s přípravkem.	
8.	Jednou rukou uchopte soupravu Mix2Vial na straně s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu s rozpouštědlem a šroubováním proti směru hodinových ručiček rozdělte soupravu na dvě části. Injekční lahvičku s rozpouštědlem s připojeným modrým adaptérem Mix2Vial zlikvidujte.	
9.	Mírným kroužením injekční lahvičkou s přípravkem s připojeným transparentním adaptérem rozpustíte veškerou látku. Injekční lahvičkou netřepejte. Ujistěte se před použitím, že se veškerý prášek rozpustil. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částice, nebo jsou zakalené.	
10.	Natáhněte vzduch do prázdné, sterilní injekční stříkačky. Držte injekční lahvičku s přípravkem svisle, připojte injekční stříkačku na Luer Lock sady Mix2Vial našroubováním ve směru hodinových ručiček. Natáhněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.	

<p>11. Se stlačeným pístem injekční lahvičky otočte systém do obrácené polohy a natáhněte roztok do injekční stříkačky pomalým vytažením pístu.</p>	
<p>12. Nyní, když byl roztok přenesen do injekční stříkačky, držte pevně válec injekční stříkačky (píst injekční stříkačky směřuje dolů) a odpojte transparentní adaptér Mix2Vial z injekční stříkačky šroubováním proti směru hodinových ručiček. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby v injekční stříkačce nezbyl žádný vzduch.</p>	
<p>13. Přiložte turniket na paži.</p>	
<p>14. Určete místo vpichu a očistěte kůži tamponem napuštěným alkoholem.</p>	
<p>15. Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.</p>	
<p>16. Nechte krev vtéci do zpět do otevřeného konce venepunkční sady a pak připojte injekční stříkačku s roztokem. Ujistěte se, že se do injekční stříkačky nedostává krev.</p>	
<p>17. Sejměte turniket.</p>	
<p>18. Roztok podávejte injekcí do žíly po dobu 2 až 5 minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání má vycházet z toho, jak je Vám to pohodlné, ale nemá být rychlejší než 2 ml za minutu.</p>	
<p>19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou injekční stříkačku s rekonstituovaným přípravkem, jak je popsáno výše.</p>	
<p>20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na místo aplikace injekce malý tlakový obvaz a zvažte, je-li nutné použít náplast.</p>	

Příloha IV

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčba vrozené hemofilie je v současnosti založena na profylaktické nebo dle potřeby prováděné substituční terapii koagulačním faktorem VIII (FVIII). Substituční terapii faktorem VIII lze obecně rozdělit do dvou širokých tříd přípravků: přípravky s FVIII pocházejícím z plazmy (pdFVIII) a přípravky s rekombinantním FVIII (rFVIII). V Evropské unii je pro použití registrována velká řada jednotlivých přípravků třídy pdFVIII a rFVIII.

Hlavní komplikací terapie faktorem VIII je výskyt aloprotilátek třídy IgG (inhibitorů), které neutralizují aktivitu FVIII, čímž vedou ke ztrátě kontroly při krvácení. Léčba pacientů, u kterých již došlo k rozvoji inhibitorů, vyžaduje pečlivé individuální řízení. Může docházet k rezistenci na léčbu.

Ke vzniku inhibitorů může vést léčba pomocí jak pdFVIII, tak rFVIII (testováno pomocí metody typu Nijmegen s použitím testu Bethesda a definováno jako $\geq 0,6$ jednotek Bethesda (BU) pro inhibitor „s nízkým titrem“ a ≥ 5 BU pro inhibitor „s vysokým titrem“).

K výskytu rozvoje inhibitorů u pacientů s hemofilií A, kteří dostávají přípravky s FVIII, dochází převážně u dosud neléčených pacientů (PUP) nebo minimálně léčených pacientů (MTP), kteří se nacházejí stále v období prvních 50 dní, kdy jsou exponováni léčbě. U dříve již léčených pacientů (PTP) je výskyt inhibitorů méně pravděpodobný.

Známé rizikové faktory rozvoje inhibitorů lze rozdělit na skupinu faktorů souvisejících s pacientem a skupinu faktorů souvisejících s léčbou:

- Mezi faktory související s pacientem patří typ mutace genu F8, závažnost hemofilie, etnická příslušnost, rodinná anamnéza rozvoje inhibitorů a případně konstituce HLA-DR (lidských leukocytárních antigenů DR).
- Mezi faktory související s léčbou patří intenzita expozice, počet dní expozice (ED), léčba dle potřeby, která představuje větší riziko než profylaxe, zejména v kontextu nebezpečných signálů, jako jsou trauma či chirurgický výkon, a mladší věk při prvním podání léčby, představující větší riziko.

Stále není jasné, zda se rizika rozvoje inhibitorů významně liší mezi různými typy přípravků pro substituci FVIII. Rozdíly mezi přípravky v rámci každé třídy FVIII a následně rozdíly v rizicích mezi jednotlivými přípravky jsou biologicky možné. Třída pdFVIII se skládá z přípravků s Von Willebrandovým faktorem (VWF) či bez něj, přičemž přípravky s VWF obsahují různé hladiny VWF. Některé experimentální studie naznačují úlohu VWF při ochraně epitopů FVIII před rozpoznáváním antigen prezentujícími buňkami a tím ve snížení imunogenicity, ale tento názor zůstává zatím v teoretické rovině. Ve třídě rFVIII není VWF přítomen, ale třída rFVIII je významně heterogenní například z důvodu rozdílných použitých výrobních postupů, přičemž během posledních 20 let vytvořila řada výrobců široké spektrum přípravků. Tyto rozdílné výrobní postupy (včetně různých buněčných linií používaných k výrobě přípravků třídy rFVIII) mohou teoreticky vést k různé imunogenicitě.

V květnu 2016 bylo v časopise *New England Journal of Medicine* publikováno otevřené randomizované kontrolované hodnocení zaměřené na zohlednění incidence inhibitorů mezi oběma třídami přípravků (přípravky třídy pdFVIII oproti rFVIII).¹ Toto hodnocení, známé jako studie SIPPET („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers“), bylo provedeno za účelem hodnocení relativního rizika výskytu inhibitorů u pacientů léčených přípravky třídy pdFVIII ve srovnání s třídou rFVIII. Ve studii bylo zjištěno, že u pacientů léčených přípravky třídy rFVIII byl výskyt veškerých inhibitorů o 87 % vyšší než u pacientů léčených přípravky třídy pdFVIII (které obsahovaly VWF) (poměr rizik 1,87; 95% IS 1,17 až 2,96).

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

Dne 6. července 2016 zahájil Institut Paula Ehrlicha (Paul-Ehrlich-Institut) v Německu na základě údajů z farmakovigilance postup přezkoumání dle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC, aby zhodnotil možný vliv výsledků studie SIPPET na rozhodnutí o registraci odpovídajících přípravků s FVIII a aby vydal doporučení ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda mají být implementována opatření k minimalizaci rizik. Přezkoumání se zaměřuje na riziko rozvoje inhibitorů u pacientů PUP.

Poté, co byla nedávno publikována studie SIPPET, byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni o zhodnocení možného dopadu výsledků této studie a dalších odpovídajících údajů o bezpečnosti týkajících se rozvoje inhibitorů u pacientů PUP na rozhodnutí o registraci svého přípravku s FVIII, včetně úvahy o opatřeních k minimalizaci rizik.

Vedoucí autoři studie SIPPET byli také přizváni, aby zodpověděli seznam otázek ohledně metod a zjištění studie a aby prezentovali své závěry na plenárním zasedání výboru PRAC v únoru 2017. Výbor PRAC zvažil při svém závěrečném rozhodování i informace předložené vedoucími autory studie SIPPET v průběhu přezkoumání.

Klinická diskuze

Publikované pozorovací studie

Odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci odkazovaly na řadu publikovaných pozorovacích studií (mimo jiné studie CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), které se pokoušely zhodnotit veškeré rozdíly v rizicích rozvoje inhibitorů mezi třídami pdFVIII a rFVIII i rozdíly v rizicích rozvoje inhibitorů mezi přípravky v rámci třídy rFVIII.

Tyto studie poskytly různé výsledky a trpěly omezením pozorovacích studií, zejména případným výběrovým zkreslením. Riziko rozvoje inhibitorů je vícefaktorové (kromě veškerých myšlených rizik specifických pro daný přípravek) a takové studie nebyly vždy schopny shromáždit informace o významných kovariátách a podle toho upravit analýzy; ohledně reziduálního zkreslení tedy nevyhnutelně panuje významná nejistota. Během doby navíc došlo ke změnám ve výrobním procesu jednotlivých přípravků a ke změnám v léčebných režimech mezi centry, proto nejsou odpovídající srovnání mezi přípravky vždy možná. Tyto faktory ztěžují kontrolu takových studií i interpretaci výsledků.

Ve studii CANAL² nebyly nalezeny důkazy o rozdílech mezi třídami včetně přípravků třídy pdFVIII se značným množstvím von Willebrandova faktoru; upravený poměr rizik byl u „klinicky významných“ inhibitorů 0,7 (95% IS 0,4-1,1) a u inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU) 0,8 (95% IS 0,4-1,3).

Ve studii RODIN/Pednet³ také nebyly zjištěny důkazy o rozdílném riziku inhibitorů mezi všemi přípravky třídy pdFVIII a všemi přípravky třídy rFVIII; u „klinicky významných“ inhibitorů byl upravený poměr rizik 0,96 (95% IS 0,62-1,49) a u inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95% IS 0,56-1,61). Ve studii nicméně byly zjištěny důkazy o zvýšeném riziku inhibitorů (všech i inhibitorů s vysokým titrem) u 2. generace přípravků třídy rFVIII s oktokogem alfa (Kogenate FS / Helixate NexGen) ve srovnání s 3. generací přípravků třídy rFVIII s oktokogem alfa (toto pozorování bylo založeno výhradně na údajích pro přípravek Advate).

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>

Podobně jako ve studii RODIN/Pednet bylo i ve studii UKHCDO u přípravků Kogenate FS / Helixate NexGen (2. generace přípravků třídy rFVIII) zjištěno významně zvýšené riziko inhibitorů (všech i inhibitorů s vysokým titrem) ve srovnání s přípravkem Advate (3. generace přípravků třídy rFVIII). Toto pozorování nicméně ztratilo významnost, když byli ze studie vyloučeni pacienti z UK (také zařazení do studie RODIN/Pednet). Objevily se také důkazy o zvýšeném riziku u přípravku Refacto AF (dalšího přípravku 3. generace rFVIII) oproti přípravku Advate, ale pouze na úrovni rozvoje všech inhibitorů. Podobně jako ve studii UKHCDO nebylo ani ve studii FranceCoag zjištěno statisticky významně zvýšené riziko pro jakékoli přípravky třídy rFVIII oproti přípravku Advate, pokud byli ze studie vyloučeni francouzští pacienti (zařazení také do studie RODIN/Pednet).

Je nutné konstatovat, že již před současným procesem přezkoumání výbor PRAC zvážil důsledky studií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag pro rozhodnutí o registraci pro přípravky s FVIII v rámci EU. V roce 2013 dospěl výbor PRAC k závěru, že zjištění ze studie RODIN/Pednet nebyla dostatečně robustní na podporu závěru, že by přípravky Kogenate FS / Helixate NexGen byly ve srovnání s jinými přípravky spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů faktoru VIII. V roce 2016 výbor PRAC posoudil zjištění z metaanalýzy všech tří studií (studií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag) a znovu dospěl k závěru, že v současnosti dostupné důkazy nepotvrzují, že by přípravky Kogenate Bayer / Helixate NexGen byly u pacientů PUP spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů faktoru VIII ve srovnání s jinými přípravky s rekombinantním faktorem VIII.

Studie sponzorované držiteli rozhodnutí o registraci

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytli analýzu rozvoje inhibitorů s nízkým i vysokým titrem u pacientů PUP se závažnou hemofilií A (FVIII < 1 %) na základě všech klinických hodnocení a pozorovacích studií provedených u svých přípravků a předložili i kritickou diskuzi týkající se omezení těchto studií.

Údaje pocházely z velmi širokého spektra heterogenních studií napříč přípravky a časem. V mnoha těchto případech se jednalo o malé studie, které nebyly specificky navrženy k hodnocení rizika inhibitorů u pacientů PUP se závažnou hemofilií A. Studie měly nejčastěji jedno rameno a neposkytovaly údaje pro provedení komparativní analýzy (buď mezi pdFVIII a rFVIII při srovnání tříd, nebo v rámci třídy rFVIII). Celkové odhady míry výskytu inhibitorů z těchto studií u jednotlivých přípravků nicméně v zásadě odpovídají zjištěním z velkých pozorovacích studií.

Ve větších a významnějších studiích pro přípravky třídy pdFVIII se pozorovaná míra výskytu inhibitorů (často nebylo uváděno, zda se jedná o vysoký či nízký titr) pohybovala od 3,5 do 33 %, přičemž ve většině studií se pohybovala kolem 10–25 %. V mnoha případech bylo nicméně poskytnuto málo informací ohledně metod, populací pacientů a povahy inhibitorů, aby bylo možné hodnotit informace v kontextu novějších publikovaných údajů. U většiny přípravků rFVIII jsou k dispozici novější a významnější údaje z klinických hodnocení u pacientů PUP. Míra výskytu inhibitorů se v těchto studiích pohybuje od 15 do 38 % pro všechny inhibitory a od 9 do 22,6 % pro inhibitory s vysokým titrem, tj. v rozmezí „velmi časté“.

Výbor PRAC vzal také v úvahu průběžné výsledky předložené držiteli rozhodnutí o registraci ze stále probíhajících studií společností CSL (CRD019_5001) a Bayer (Leopold KIDS, 13400, část B).

Výbor PRAC navíc prozkoumal klinická hodnocení a vědeckou literaturu pro *de novo* vzniklé inhibitory u pacientů PTP. Analýza prokázala, že frekvence rozvoje inhibitorů je u pacientů PTP mnohem nižší než u pacientů PUP. Dostupné údaje ukázaly, že v mnoha studiích včetně registru EUHASS (Iorio, A., 2017⁴; Fisher, K., 2015⁵) by měla být frekvence klasifikována jako „méně časté“.

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.

Studie SIPPET

Studie SIPPET byla otevřená, randomizovaná, multicentrická, nadnárodní hodnocení zkoumající incidenci neutralizačních aloprotilátek u pacientů se závažnou vrozenou hemofilií A (plazmatickou koncentrací FVIII < 1 %) užívajících koncentráty buď pdFVIII, nebo rFVIII. Vhodní zařazení pacienti (< 6 let, mužské pohlaví, závažná hemofilie A, bez předchozí léčby jakýmkoli koncentrátem FVIII nebo pouze s minimální léčbou krevními komponentami) pocházeli ze 42 pracovišť. Primárním výstupem hodnoceným ve studii byla incidence všech inhibitorů ($\geq 0,4$ BU/ml) a sekundárním výstupem incidence výskytu inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU/ml).

Inhibitory se rozvinuly u 76 pacientů, z nichž 50 mělo inhibitory s vysokým titrem (≥ 5 BU). Inhibitory se rozvinuly u 29 ze 125 pacientů léčených pdFVIII (20 pacientů mělo inhibitory s vysokým titrem) a u 47 ze 126 pacientů léčených rFVIII (30 pacientů mělo inhibitory s vysokým titrem). Kumulativní incidence všech inhibitorů byla 26,8 % (95% interval spolehlivosti [IS] 18,4 až 35,2) u pdFVIII a 44,5 % (95% IS 34,7 až 54,3) u rFVIII; kumulativní incidence inhibitorů s vysokým titrem byla 18,6 % (95% IS 11,2 až 26,0), respektive 28,4 % (95% IS 19,6 až 37,2). V rámci Coxových regresních modelů pro primární koncový ukazatel všech inhibitorů byl rFVIII spojen s o 87 % vyšší incidencí než pdFVIII (poměr rizik 1,87; 95% IS 1,17 až 2,96). Tato souvislost byla konzistentně pozorována v rámci analýzy více proměnných. U inhibitorů s vysokým titrem byl poměr rizik 1,69 (95% IS 0,96 až 2,98).

Ad hoc svolané setkání odborníků

Výbor PRAC vzal v úvahu názory vyjádřené odborníky na ad hoc svolaném setkání. Skupina odborníků byla toho názoru, že byly zohledněny významné dostupné zdroje údajů. Skupina odborníků nadnesla, že jsou potřeba další údaje, aby bylo možné stanovit, zda mezi různými přípravky s faktorem VIII existují klinicky významné rozdíly ve frekvenci rozvoje inhibitorů, a že tyto údaje by v zásadě měly být shromažďovány odděleně pro jednotlivé přípravky, protože stupeň imunogenicity lze napříč třídami přípravků (tj. rekombinantních a pocházejících z plazmy) pouze obtížně zobecňovat.

Odborníci se také shodli na tom, že stupeň imunogenicity různých přípravků je celkově dostatečně popsán ve změnách v souhrnech údajů o přípravku navrhovaných výborem PRAC, které zdůrazňují klinický význam rozvoje inhibitorů (zejména inhibitorů s nízkým titrem ve srovnání s inhibitory s vysokým titrem), a odsouhlasili frekvence „velmi časté“ pro pacienty PUP a „méně časté“ pro pacienty PTP. Odborníci také navrhli studie, které by mohly dále charakterizovat imunogenní vlastnosti léčivých přípravků s faktorem VIII (např. mechanistické, pozorovací studie).

Diskuse

Výbor PRAC usoudil, že jakožto prospektivní randomizované hodnocení se studie SIPPET vyhnula mnoha omezením pozorovacích studií a studií na bázi registrů, které byly dosud podniknuty za účelem zhodnocení rizika rozvoje inhibitorů u pacientů PUP. Výbor PRAC je nicméně toho názoru, že ohledně zjištění ze studie SIPPET, která předpokládá závěr, že u pacientů PUP léčených přípravky rFVIII existuje vyšší riziko rozvoje inhibitorů než u přípravků pdFVIII studovaných v tomto klinickém hodnocení, panují níže podrobně popsané nejistoty:

- Analýza ze studie SIPPET neumožňuje odvozovat závěry specifické pro jednotlivé přípravky, jelikož se vztahuje pouze k malému počtu určitých přípravků s FVIII. Studie nebyla navržena tak, aby vytvořila dostatečné množství údajů specifických pro jednotlivé přípravky, a tudíž nemá sílu k odvození jakýchkoli závěrů ohledně rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků. Konkrétně pouze 13 pacientů (10 % v rameni FVIII) dostávalo přípravek třídy

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.

rFVIII třetí generace. Rozdíly v rizicích mezi přípravky třídy rFVIII nicméně nelze ani přes nedostatečnou robustnost důkazů na podporu rozdílu v rizicích vyloučit, protože se jedná o heterogenní třídu přípravků s rozdílným složením a lékovou formou. Ohledně extrapolace zjištění ze studie SIPPET na celou třídu rFVIII tudíž panuje vysoký stupeň nejistoty, zejména u nedávno registrovaných přípravků třídy rFVIII, které nebyly do studie SIPPET zahrnuty.

- Studie SIPPET má metodická omezení, přičemž panuje zejména nejistota, zda proces randomizace (velikost bloku 2) nemohl do studie vnést výběrové zkreslení.
- Došlo také k odchylkám od konečného protokolu a plánu statistické analýzy. Obavy statistického typu zahrnují skutečnost, že nebyla publikována žádná předem specifikovaná primární analýza, a skutečnost, že studie byla ukončena předčasně po publikaci studie RODIN, která naznačovala, že přípravek Kogenate FS může být spojen se zvýšeným rizikem tvorby inhibitorů. Tomu sice nebylo možné zabránit, avšak předčasné ukončení otevřeného hodnocení vyvolává otázky ohledně možnosti zkreslení ze strany zkoušejících a nadhodnocení pravděpodobnosti detekce účinku, který není přítomen.
- Léčebné režimy v EU jsou odlišné od léčebných režimů ve studii SIPPET. Význam pro klinickou praxi v EU (a tedy pro přípravky podléhající tomuto postupu) je proto pochybný. Není jisté, zda je zjištění ze studie SIPPET možné extrapolovat na riziko inhibitorů u pacientů PUP v současné klinické praxi v EU, protože léčebná modalita i intenzita léčby byly navrženy jako rizikové faktory rozvoje inhibitorů již v předchozích studiích. Důležité je, že souhrny údajů o přípravcích v rámci EU nezahrnují modifikovanou profylaxi (tak, jak byla definována ve studii SIPPET) jako schválený dávkovací režim a že není jasný vliv zjevné nerovnováhy mezi nespecifikovanými dalšími kombinacemi léčebných modalit na zjištění ze studie SIPPET. Zůstává tedy nejasné, zda by stejné rozdíly v riziku rozvoje inhibitorů, jaké byly pozorované ve studii SIPPET, byly zjevné u populací pacientů léčených v rámci rutinní péče v jiných zemích, kde je modalita léčby (tj. primární profylaxe) odlišná od modalit ve studii. Další body v rámci objasnění poskytnutého autory studie SIPPET tuto nejistotu plně neeliminují.

Po zvážení výše uvedených výsledků ze studie SIPPET, publikované literatury a všech informací předložených držiteli rozhodnutí o registraci i názorů vyjádřených odborníky na jejich *ad hoc* svolaném setkání dospěl výbor PRAC k závěru, že:

- Rozvoj inhibitorů je identifikované riziko jak u přípravků třídy pdFVIII, tak u přípravků třídy rFVIII. Ačkoli v klinických studiích u některých jednotlivých přípravků byl zjištěn omezený počet případů rozvoje inhibitorů, jednalo se spíše o malé studie s metodickými omezeními nebo o studie, které nebyly vhodným způsobem navrženy k hodnocení tohoto rizika.
- Přípravky s FVIII jsou heterogenní a nelze tedy vyloučit možnost různé míry výskytu rozvoje inhibitorů mezi jednotlivými přípravky.
- V jednotlivých studiích bylo zjištěno široké rozmezí rozvoje inhibitorů mezi přípravky, ale přímé srovnání výsledků studií je na základě rozdílnosti metod studií a populací pacientů v čase sporné.
- Studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky (včetně nedávno registrovaných přípravků), které nebyly v takových studiích zahrnuty.
- Konečně výbor PRAC konstatoval, že většina dosud provedených studií hodnotících rozdíly v riziku rozvoje inhibitorů mezi třídami přípravků s FVIII trpí řadou potenciálních metodických omezení a na základě zvážení dostupných údajů neexistují jasné

a konzistentní důkazy naznačující rozdíly relativního rizika mezi různými třídami přípravků s FVIII. Specificky zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti doporučil výbor PRAC následující aktualizaci bodů 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku i bodů 2 a 4 příbalové informace pro přípravky s FVIII indikované k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným deficitem faktoru VIII):

- **Bod 4.4** souhrnu údajů o přípravku by měl být pozměněn tak, aby zahrnoval upozornění na klinický význam monitorování rozvoje inhibitorů FVIII u pacientů (zejména upozornění ohledně klinických následků inhibitorů s nízkým titrem oproti inhibitorům s vysokým titrem).
- Ohledně **bodů 4.8 a 5.1** souhrnu údajů o přípravku výbor PRAC konstatoval, že u několika přípravků s FVIII jsou v současnosti zařazeny odkazy na údaje z výsledků studií, které neumožňují definitivní závěry ohledně rizika vzniku inhibitorů u jednotlivých přípravků. Jelikož důkazy naznačují, že veškeré přípravky s lidským FVIII sebou nesou riziko rozvoje inhibitorů, měla by tato tvrzení být odstraněna. Dostupné údaje dokládají frekvenci rozvoje inhibitorů FVIII jako „velmi častou“ pro pacienty PUP a „méně častou“ pro pacienty PTF, výbor PRAC proto doporučuje, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v souhrnech údajů o přípravku, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek. Pro výrobky, u kterých bod 4.2 obsahuje následující tvrzení pro pacienty PUP: „*<Dosud neléčení pacientů. Bezpečnost a účinnost přípravku {(smyšlený) název} u dosud neléčených pacientů nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.* >“, výše uvedená frekvence pro pacienty PUP by neměla být implementována. Co se týče bodu 5.1, veškeré odkazy na studie zkoumající rozvoj inhibitorů u pacientů PUP a PTP by měly být odstraněny do doby, než budou provedeny studie v souladu s plánem pediatrického výzkumu (Paediatric Investigation Plan) nebo než studie neposkytnou robustní důkazy o frekvenci inhibitorů, která bude u pacientů PUP nižší než „*velmi časté*“ nebo která bude u pacientů PTP odlišná od „*méně časté*“ (jak je uvedeno v přílohách AR výboru PRAC).

Po zhodnocení veškerých odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci pro susoktokog alfa (Obizur) je výbor PRAC toho názoru, že výsledek tohoto postupu přezkoumání podle článku 31 se na tento přípravek nevztahuje vzhledem k indikaci přípravku Obizur (získané hemofilii A z důvodu inhibičních protilátek proti endogennímu faktoru VIII) a vzhledem k odlišné cílové populaci.

Poměr přínosů a rizik

Na základě současných dostupných údajů ze studie SIPPET i údajů z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých do odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci i názorů vyjádřených odborníky na *ad hoc* svolaném setkání výbor PRAC souhlasil s názorem, že současné důkazy neposkytují jasné a konzistentní známky statisticky a klinicky významných rozdílů v riziku inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII. Nelze odvodit žádné závěry o jakékoli roli VWF v ochraně proti rozvoji inhibitorů.

To vzhledem k heterogenosti přípravků nevyklučuje spojení jednotlivých přípravků se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů v probíhajících nebo budoucích studiích u pacientů PUP.

V jednotlivých studiích bylo u pacientů PUP zjištěno široké rozmezí frekvencí inhibitorů napříč přípravky a studie SIPPET nebyla navržena tak, aby rozlišovala mezi jednotlivými přípravky v každé třídě. Vzhledem k velmi rozdílným metodám ve studiích, vzhledem k tomu, že během času byly sledovány rozdílné populace pacientů a vzhledem k nekonzistentním zjištěním napříč studiemi výbor PRAC shledal, že celkové důkazy nepodporují závěr, že by léčivé přípravky s rekombinantním

faktorem VIII jako třída představovaly vyšší riziko rozvoje inhibitorů než třída přípravků pocházejících z plazmy.

Výbor PRAC kromě toho konstatoval, že několik přípravků s FVIII v současnosti zahrnuje ve svých informacích o přípravku odkaz na údaje z výsledků studií, které neumožňují odvodit definitivní závěr ohledně rizika inhibitorů u jednotlivých přípravků. Jelikož důkazy naznačují, že všechny přípravky obsahující lidský FVIII nesou riziko rozvoje inhibitorů, s frekvencí „velmi časté“ u pacientů PUP a „méně časté“ u pacientů PTP, doporučil výbor PRAC, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v souhrnech údajů o přípravku, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek.

Ve světle výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků s faktorem VIII indikovaných k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným deficitem faktoru VIII) zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku (bod 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku).

Postup přezkoumání

Po přijetí doporučení výboru PRAC během jeho zasedání v květnu 2017 držitel rozhodnutí o registraci LFB Biomedicaments vyjádřil nesouhlas s původním doporučením výboru PRAC.

Vzhledem k podrobným odůvodněním předloženým držitelem rozhodnutí o registraci výbor PRAC znovu posoudil dostupné údaje v rámci opětovného přezkoumání.

Diskuze výboru PRAC týkající se důvodů pro opětovné přezkoumání

Studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky (včetně nedávno registrovaných přípravků), které nebyly v takových studiích zahrnuty. Zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII.

Celkově trvá výbor PRAC na svém závěru, že v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku by pro přípravky s FVIII měly být uvedeny standardizované informace o frekvenci u pacientů PUP a PTP, a to do doby, než bude pro specifický léčivý přípravek robustními klinickými studii, jejichž výsledky budou shrnuty v bodě 5.1, prokázáno jiné rozmezí frekvencí.

Konzultace s odborníky

Výbor PRAC konzultoval některé dílčí aspekty podrobného odůvodnění předloženého společností LFB Biomedicaments s ad hoc svolanou skupinou odborníků.

Skupina odborníků celkově podpořila výchozí závěry výboru PRAC a vyjádřila souhlas s tím, že navrhované informace o přípravku poskytují dostatečnou úroveň informací vhodnou pro sdělení rizika rozvoje inhibitorů předepisujícím lékařům a pacientům. Nebyla doporučena žádná další sdělení ohledně rizikových faktorů rozvoje inhibitorů kromě informací o přípravku ani žádná další opatření pro minimalizaci rizik.

Skupina také souhlasila s tím, aby do souhrnu údajů o přípravku nebyly pro každý přípravek zařazovány specifické údaje o frekvenci rozvoje inhibitorů, protože dostupné studie nemají dostatečnou sílu k odvození přesných závěrů ohledně absolutní frekvence pro každý přípravek nebo ohledně relativní frekvence rozvoje inhibitorů mezi přípravky.

Odborníci zdůraznili, že by měla být podporována spolupráce mezi akademickým světem, průmyslem i regulačními orgány s cílem shromáždit sjednocené údaje prostřednictvím registrů.

Závěry výboru PRAC

Závěrem lze říci, že po výchozím hodnocení i postupu opakovaného přezkoumání trvá výbor PRAC na svém závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor VIII pocházející z lidské plazmy nebo rekombinantní koagulační faktor VIII zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku (bod 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku).

Výbor PRAC dne 1. září 2017 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno výborem CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z údajů poskytnutých v rámci farmakovigilance pro léčivé přípravky obsahující z lidské plazmy pocházející nebo rekombinantní koagulační faktor VIII (viz příloha I a příloha A),
- výbor PRAC posoudil celkové údaje předložené s ohledem na riziko rozvoje inhibitorů u tříd přípravků s rekombinantním FVIII a s FVIII pocházejícím z plazmy u dosud neléčených pacientů (PUP). Tyto údaje zahrnují publikovanou literaturu (studie SIPPET)⁶, údaje vytvořené v rámci jednotlivých klinických hodnocení a řadě pozorovacích studií předložených držiteli rozhodnutí o registraci včetně údajů vytvořených v rámci velkých multicentrických kohortových studií, údajů předložených vnitrostátními odpovědnými orgány členských států EU i odpovědi poskytnuté autory studie SIPPET. Výbor PRAC také zvážil odůvodnění předložené společností LFB Biomedicaments jako základ pro požadavek na přezkoumání doporučení výboru PRAC a názory dvou setkání odborníků pořádaných 22. února a 3. srpna 2017,
- výbor PRAC konstatoval, že studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky, které nebyly v takových studiích zahrnuty,
- výbor PRAC vzal také v úvahu, že dosud provedené studie trpí řadou metodických omezení, a naopak na základě dostupných údajů neexistují jasné a konzistentní důkazy, které by naznačovaly rozdíly v relativních rizicích mezi třídami přípravků s FVIII. Specificky zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII. To vzhledem k heterogenosti přípravků nevyklučuje spojení jednotlivých přípravků se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů v probíhajících nebo budoucích studiích u pacientů PUP,
- výbor PRAC konstatoval, že účinnost i bezpečnost přípravků s FVIII, jak jsou indikovány k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A, byla prokázána. Na základě dostupných údajů výbor PRAC usoudil, že u přípravků s FVIII je nutná aktualizace souhrnu údajů o přípravku: bod 4.4 by měl být pozměněn tak, aby zahrnoval upozornění na klinický význam monitorování rozvoje inhibitorů faktoru VIII u pacientů. Ohledně bodů 4.8 a 5.1 výbor PRAC konstatoval, že u několika přípravků s FVIII jsou v současnosti zařazeny odkazy na údaje

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

z výsledků studií, které neumožňují definitivní závěry ohledně rizika vzniku inhibitorů u jednotlivých přípravků. Výsledky klinických studií, které nebyly dostatečně robustní (např. trpěly metodickými omezeními) by neměly být v informacích o přípravku pro přípravky s FVIII uváděny. Výbor PRAC doporučil odpovídající změny informací o přípravku. Kromě toho, jelikož důkazy naznačují, že všechny přípravky obsahující lidský FVIII nesou riziko rozvoje inhibitorů, s frekvencí „velmi časté“ u pacientů PUP a „méně časté“ u pacientů PTP, doporučil výbor PRAC, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v informacích o přípravku pro tyto přípravky, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor FVIII pocházející z lidské plazmy nebo rekombinantní koagulační faktor VIII zůstává pozitivní, a doporučil úpravu podmínek rozhodnutí o registraci.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.