

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Iblias 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulationsfaktor VIII.

- 1 ml Iblias 250 IE indeholder ca. 100 IE (250 IE/2,5 ml) rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker.
- 1 ml Iblias 500 IE indeholder ca. 200 IE (500 IE/2,5 ml) rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker.
- 1 ml Iblias 1000 IE indeholder ca. 400 IE (1000 IE/2,5 ml) rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker.
- 1 ml Iblias 2000 IE indeholder ca. 400 IE (2000 IE/5 ml) rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker.
- 1 ml Iblias 3000 IE indeholder ca. 600 IE (3000 IE/2,5 ml) rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker.

Potensen (IE) er bestemt ved kromogenanalyse i henhold til den Europæiske Farmakopé. Den specifikke aktivitet af Iblias er omtrent 4000 IE/mg protein.

Octocog alfa (fuld længde rekombinant human koagulationsfaktor VIII (r-dna) er et oprenset protein, der har 2.332 aminosyrer. Det fremstilles ved rekombinant dna-teknologi i nyreceller fra hamsterunger (baby hamster kidney cells, BHK), hvor det humane faktor VIII-gen er blevet indsat. Iblias fremstilles uden tilsætning af noget protein af human eller animalsk oprindelse i cellekulturproceduren, oprensningen eller den endelige formulering.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Fast, hvidt til svagt gulligt.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar opløsning.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Iblis kan anvendes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor VIII-manglen, blødningens placering og omfang samt af patientens tilstand.

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til en International Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5 % og 2,5 % af den normale aktivitet.

Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder = legemsvægt (kg) x den ønskede faktor VIII-stigning (% eller IU/dl) x reciprok observeret genfinding (dvs. 0,5 for genfinding på 2,0 %).

Den mængde, der skal administreres og administrationshyppigheden skal altid have den nødvendige, individuelle kliniske virkning som mål.

I de følgende blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode. Følgende tabel kan bruges til at vejlede doseringen ved blødningsepisoder og ved kirurgi:

Tabel 1: Doseringsvejledning ved blødningsepisoder og ved kirurgi

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
<u>Hæmorrhagi</u> Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12.-24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12.-24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende blødninger	60 - 100	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
<u>Kirurgi</u> Mindre kirurgi inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
Større kirurgi	80 - 100 (præ- og postoperativ)	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil der er opnået en passende sårheling, Forsæt derefter behandlingen i yderligere mindst syv dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis for unge (≥ 12 år) og voksne patienter på 20-40 IE Iblias pr. kg legemsvægt to til tre gange ugentligt. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Tidligere ubehandlede patienter

Iblias' sikkerhed og virkning hos tidligere ubehandlede patienter er endnu ikke klarlagt. Der foreligger kun begrænsede data.

Pædiatrisk population

Der er udført et studie af sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-12 år (se pkt. 5.1). Begrænsede data er tilgængelige for børn under 1 år.

De anbefalede profylaktiske doser er 20-50 IE/kg to gange ugentligt, tre gange ugentligt eller hver anden dag i henhold til de individuelle krav. For pædiatriske patienter over 12 år er dosis anbefalingerne de samme som for voksne.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Iblias bør injiceres intravenøst over 2-5 minutter afhængigt af det totale volumen. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Iblias.

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres således at tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner genkendes, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos de patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, forårsage at patienten har mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriemie og trombose på kateterstedet. Disse komplikationer er ikke blevet forbundet med selve præparatet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet hver gang Iblis administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

Natriumindhold

For styrkerne med 250/500/1000 IE:

Efter rekonstitution indeholder denne medicin 0,081 mmol natrium pr. hætteglas rekonstitueret opløsning (svarende til 1,86 mg pr. hætteglas). Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

For styrkerne med 2000/3000 IE:

Efter rekonstitution indeholder denne medicin 0,156 mmol natrium pr. hætteglas rekonstitueret opløsning (svarende til 3,59 mg pr. hætteglas). Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (r-dna)-præparater andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af faktor VIII under graviditet. Der er ikke udført reproduktionsstudier med dyr med faktor VIII. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Amning

Det er ukendt, om Iblis udskilles i human mælk. Udskillelsen hos dyr er ikke undersøgt. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr med Iblis, og virkningen på human fertilitet er ikke klarlagt i kontrollerede kliniske studier. Da Iblis er et erstatningsprotein for endogent faktor VIII, forventes der ingen bivirkninger med hensyn til fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Hvis patienten bliver svimmel eller får andre symptomer, der påvirker koncentrations- og reaktionsevnen, anbefales det, at patienten ikke fører motorkøretøj eller betjener maskiner før symptomerne aftager.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer over for muse- og hamsterprotein med forbundne overfølsomhedsreaktioner kan forekomme.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med Iblis. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term). Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter alvorlighedsgrad. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Hyppighed af bivirkninger i kliniske studier

MedDRA-standard Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati	Almindelig
	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs)*
Hjerte	Palpitation, sinus takykardi	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominal smerter, mavebesvær, dyspepsi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, brystgener, reaktioner på injektionsstedet **	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed	Almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Psyriske forstyrrelser	Insomni	Almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus, udslæt***, allergisk dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødme	Ikke almindelig

*Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter.

** omfatter ekstravasation på injektionsstedet, hæmatom, smerter på infusionsstedet, pruritus, hævelse

*** udslæt, erytematøst udslæt, pruritisk udslæt

Pædiatrisk population

I gennemførte kliniske studier med 71 pædiatriske tidligere behandlede patienter, blev det fundet, at hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn svarende til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant human koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02BD02

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Iblias indeholder ikke von Willebrand-faktor.

Farmakodynamisk virkning

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er forlænget hos personer med hæmofili. Bestemmelse af aPPT er en konventionel *in vitro*-analyse for faktor VIII's biologiske aktivitet. Behandling med rFVIII normaliserer aPTT, og svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kontrol og forebyggelse af blødning

Der blev udført to åbne, ikke kontrollerede, randomiserede multicenterstudier med overkrydsning hos tidligere behandlede voksne/unge med svær hæmofili A (< 1 %) og et åbent, ikke kontrolleret multicenterstudie hos tidligere behandlede børn < 12 år med svær hæmofili A.

I alt 204 personer er blevet inkluderet i det kliniske studieprogram, 153 personer \geq 12 år og 51 personer < 12 år. 140 personer blev behandlet i mindst 12 måneder, og 55 af disse personer i en mediantid på 24 måneder.

Tabel 3: Indtagelse og samlet succesrate (patienter kun i profylakse).

	Yngre børn (0 < 6 år)	Ældre børn (6 < 12 år)	Unge og voksne 12-65 år			I alt
			Studie 1	Studie 2 2 x/ugentlig dosering	Studie 2 3 x/ugentlig dosering	
Studiedeltagere	25	26	62	28	31	172
Dosis/profylakse injektion, IE/kg BW median (min, maks)	36 IE/kg (21; 58 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	31 IE/kg (21; 43 IE/kg)	30 IE/kg (21; 34 IE/kg)	37 IE/kg (30; 42 IE/kg)	32 IE/kg (21; 58 IE/kg)
ABR – alle blødninger (median, 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)
Dosis/injektion til blødningsbehandl ing Median (min, maks)	39 IE/kg (21; 72 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	29 IE/kg (13; 54 IE/kg)	28 IE/kg (19; 39 IE/kg)	31 IE/kg (21; 49 IE/kg)	31 IE/kg (13; 72 IE/kg)
Succesrate*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR annualiseret blødningsrate

Q1 første kvartil, Q3 tredje kvartil

BW: Legemsvægt

*Succesrate defineret som % af blødninger behandlet med \leq 2 infusioner med succes

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil for Iblis blev evalueret hos tidligere behandlede patienter (TBP'er) med svær hæmofili A efter 50 IE/kg hos 21 personer \geq 18 år, 5 personer \geq 12 år og $<$ 18 år og 19 personer $<$ 12 år.

En populationsfarmakokinetisk model blev udviklet baseret på alle tilgængelige FVIII-målinger (fra hyppig farmakokinetisk prøvetagning samt alle genfindingsprøver) i alle de 3 kliniske studier, hvilket gør en beregning af farmakokinetiske parametre for personer i de forskellige studier mulig. Tabel 4 nedenfor angiver farmakokinetiske parametre baseret på den populationsfarmakokinetiske model.

Tabel 4: Farmakokinetiske parametre (geometrisk gennemsnit (% CV)) baseret på kromogen analyse. *

Farmakokinetisk parameter	≥ 18 år N = 109	12-< 18 år N = 23	6-< 12 år N = 27	0-< 6 år N = 24
T _{1/2} (t)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IE.t/dl) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dl/t/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)

* Baseret på populationsfarmakokinetiske estimater

** AUC beregnet for en dosis på 50 IE/kg

Gentagne farmakokinetiske målinger efter 6 til 12 måneders profylakse med Iblis indikerer ikke nogen relevante ændringer i farmakokinetiske karakteristika efter langvarig behandling.

I et internationalt studie med 41 kliniske laboratorier, blev virkningen af Iblis i FVIII:C-analyser vurderet og sammenlignet med et markedsført rFVIII-præparat i fuld længde. Der blev opnået samstemmende resultater for begge præparater. FVIII:C for Iblis kan måles i plasma via en ettrins koagulationsanalyse, samt ved en kromoge- analyse i henhold til laboratoriets standardmetoder.

Analysen af alle registrerede *inkrementale* -genfindinger hos tidligere behandlede patienter viste en median stigning på 2 % (> 2 IE/dl) pr. IE/kg legemsvægt for Iblis. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma. Der var ingen relevant ændring i løbet af den 6-12 måneders behandlingsperiode.

Tabel 5: Fase III inkrementale genfindingsresultater

Studiedeltagere	N=115
Kromogene analyseresultater	2,3 (1,8; 2,6)
Median; (Q1, Q3) (IE/dL / IE/kg)	
Ettrins-analyseresultater	2,2 (1,8; 2,4)
Median; (Q1, Q3) (IE/dL / IE/kg)	

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra sikkerhedsfarmakologi, *in vitro* genotoksicitet og kortvarige studier af toksicitet efter gentagne doser. Studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på over 5 dage, studier af reproduktionstoksicitet og karcinogenicitet er ikke udført. Sådanne studier anses ikke for at være meningsfulde på grund af produktionen af antistoffer mod heterologt humant protein hos dyr. (FVIII er desuden et intrinsisk protein, og det er ukendt, om det påvirker reproduktionen eller er karcinogent)

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Saccharose

Histidin

Glycin

Natriumchlorid

Calciumchlorid

Polysorbat 80

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Anvend kun de medfølgende infusionsæt til rekonstitution og injektion, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionsæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

Den kemiske og fysiske stabilitet efter rekonstitution og under brug er blevet påvist i 3 timer ved stuetemperatur.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, op til 25 °C i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med Iblias indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med grå halogenbutylgummiprop samt aluminiumsforsegling)
- Et hætteglas med solvens (6 ml hætteglas i klart glas (type 1) med grå chlorbutylgummiprop og aluminiumsforsegling)
- En ekstra pakning med:
 - 1 overførselsanordning med filter 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunktursæt
 - 1 engangssprøjte på 5 ml
 - 2 alkoholservietter til engangsbrug

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan Iblias klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning
Iblias-pulver må kun rekonstitueres i den medfølgende solvens (2,5 ml eller 5 ml vand til injektionsvæsker) ved anvendelse af den leverede sterile overførselsanordning med filter. Til infusion

skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes. Opløsningen fremstår som en klar væske. Parenterale lægemiddelpræparater skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke Iblias, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter rekonstitution trækkes opløsningen gennem overførselsanordningen med filter ind i den sterile engangssprøjte (begge medfølger). Iblias skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter (hætteglasadapter, hætteglas med vand til injektionsvæsker, engangssprøjte, venepunktursæt), der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtringen finder sted ved at anvende hætteglasadapteren.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. februar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Iblias findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for indsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Effektstudie efter godkendelsen; For at undersøge sikkerhed og virkning af Iblis hos tidligere ubehandlede patienter skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende resultaterne fra det igangværende studie "13400-Leiopold Kids Part B"	12/2018
Effektstudie efter godkendelsen: For at undersøge sikkerhed og virkning af langtidsbehandling med Iblis skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende resultaterne fra det igangværende studie "13400-Leiopold Kids Part extension"	12/2020

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Iblias 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
rekombinant human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa (100 IE/ml efter opløsning).
1 hætteglas: 500 IE octocog alfa (200 IE/ml efter opløsning).
1 hætteglas: 1000 IE octocog alfa (400 IE/ml efter opløsning).
1 hætteglas: 2000 IE octocog alfa (400 IE/ml efter opløsning).
1 hætteglas: 3000 IE octocog alfa (600 IE/ml efter opløsning).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose, histidin, glycin, natriumchlorid, calciumchlorid, polysorbat 80.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver.
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker.
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker.

En pakke med device indeholder:

- 1 overførselsanordning med filter 20/20 [Mix2Vial]
- 1 venepunktursæt
- 1 engangssprøjte på 5 ml
- 2 alkoholservietter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse. Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved temperaturer op til 25 °C):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen.

Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Iblias 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
Iblias 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
Iblias 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
Iblias 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
Iblias 3000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
rekombinant human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)
Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 IE (octocog alfa) (100 IE/ml efter opløsning).
500 IE (octocog alfa) (200 IE/ml efter opløsning).
1000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml efter opløsning).
2000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml efter opløsning).
3000 IE (octocog alfa) (600 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml [til rekonstitution af styrke 250/500/1000 IE]

5 ml [til rekonstitution af styrke 2000/3000 IE]

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Iblias 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Iblias 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Rekombinant human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Iblias
3. Sådan skal du bruge Iblias
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Iblias er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof rekombinant human koagulationsfaktor VIII, også kaldet octocog alfa. Iblias fremstilles ved rekombinant teknologi uden tilsætning af komponenter fra mennesker eller dyr i fremstillingsprocessen. Faktor VIII er et protein, der findes naturligt i blodet, og som hjælper det med at størkne.

Iblias anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Iblias

Brug ikke Iblias

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Iblias (angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2).
- hvis du er allergisk over for muse- eller hamsterproteiner.

Du må ikke bruge Iblias hvis noget af ovenstående gælder for dig. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl, før du begynder at bruge lægemidlet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Vær ekstra forsigtig med at bruge Iblias og kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis:

- du oplever en trykken for brystet, bliver svimmel (herunder når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling), får nældefeber, kløende udslæt (*urticaria*), hvæsende vejrtrækning eller du føler dig syg eller svag. Dette kan være tegn på en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk

reaktion (en anafylaktisk reaktion) over for Iblias. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.

- din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af Iblias. Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med Iblias.
- du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII i forbindelse med et andet lægemiddel. Hvis du skifter til et andet faktor VIII-lægemiddel, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom
- det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af Iblias. Du kan have risiko for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Brug af anden medicin sammen med Iblias

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Børn og unge

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for patienter i alle aldre, voksne og børn.

Graviditet og amning

Der er ingen erfaring med anvendelsen af faktor VIII-præparater under graviditet og amning, da hæmofili A sjældent opstår hos kvinder. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det er ikke sandsynligt, at Iblias påvirker frugtbarheden hos mænd eller kvinder, da det aktive stof forekommer naturligt i kroppen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du bliver svimmel eller får andre symptomer, der påvirker din koncentrations- og reaktionsevne må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne aftager.

Iblias indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, og derfor anses den for at være i det væsentlige natriumfri.

Dokumentation

Det anbefales, at du, hver gang du anvender Iblias, noterer dit navn og batchnummeret på lægemidlet.

3. Sådan skal du bruge Iblias

Behandlingen med Iblias bliver påbegyndt af en læge, der har erfaring med at behandle patienter med hæmofili A. Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandling af blødning

Din læge vil beregne den dosis af lægemidlet, du skal have, og hvor hyppigt du skal bruge det, for at få den nødvendige faktor VIII-aktivitet i blodet. Din læge vil altid tilpasse dosis og hvor hyppigt du skal have det til dine behov. Den mængde af Iblias, som du skal have, og hvor ofte du skal have det, afhænger af mange faktorer, såsom:

- din vægt
- hvor alvorlig din blødersygdom er
- hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er
- om du har inhibitorer og hvor høje inhibitor-titrene er
- det påkrævede faktor VIII-niveau.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får Iblias for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjtet 2-3 gange ugentligt. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal erstatningsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets styrkningsevne.

Brug til børn og unge

Iblias kan anvendes til børn i alle aldre. Hos børn under 12 år kan det være nødvendigt med højere doser eller hyppigere indsprøjtninger.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer)

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større dosis Iblias for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et andet præparat.

Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af Iblias, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at aftale det med din læge.

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages. Behandlingen med Iblias for hæmofili skal følges hele livet.

Sådan anvendes Iblias

Dette lægemiddel skal indsprøjtes i en blodåre over 2 til 5 minutter, afhængig af det totale volumen og dit velbefindende, og skal anvendes inden for 3 timer efter det er opløst.

Sådan forberedes Iblias til administration

Brug kun de dele, der følger med hver pakke af dette lægemiddel. Hvis disse komponenter ikke kan anvendes, skal du kontakte lægen. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må den ikke anvendes.

Du skal filtrere det rekonstituerede præparat før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. **Du filtrerer** via Mix2Vial-adapteren.

Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug de **detaljerede anvisninger for rekonstitution og administration i bilaget for denne indlægsseddel.**

Hvis du har brugt for meget Iblias

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget Iblias, fortæl det til din læge.

Hvis du har glemt at bruge Iblias

- Administrer din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke bruge en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Iblias

Du må **ikke** holde op med at bruge Iblias uden at aftale det med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **allergiske reaktioner** eller anafylaktisk shock (en ikke almindelig, alvorlig bivirkning, der påvirker blodtryk og vejrtrækning). Hvis du får en allergisk eller anafylaktisk reaktion, skal du øjeblikkeligt stoppe injektionen/infusionen og straks kontakte lægen. Følgende symptomer **under injektionen/infusionen** kan være en tidlig advarsel om allergiske og anafylaktiske reaktioner:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), kan der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2) i hyppigheden ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis dette sker, kan din medicin stoppe med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks din læge, hvis dette sker.

Andre mulige bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- forstørrede lymfeknuder (hævelse under huden på halsen, i armhulerne eller i lysken)
- hjertebanken (følelse af, at dit hjerte banker hårdt, hurtigt eller uregelmæssigt)
- hurtig puls
- mavesmerter eller mavebesvær
- fordøjelsesbesvær
- feber
- brystmerter eller brystgener
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel blødning under huden, intens kløe, hævelse, brændende fornemmelse, forbigående rødme)
- hovedpine
- svimmelhed
- problemer med at falde i søvn
- udslæt/kløende udslæt

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

- allergiske reaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion

- dysgeusi (smagsforstyrrelser)
- urticaria (kløende udslæt)
- rødme (i ansigtet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar lægemidlet i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder når du opbevarer det i yderkartonen. Hvis du opbevarer dette lægemiddel ved stuetemperatur udløber det efter 12 måneder eller ved udløbsdatoen, hvis det er en tidligere dato.

Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må **ikke** opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer.

Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug **ikke** lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug **ikke** lægemidlet, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må **du ikke** smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Iblias indeholder:

Pulver

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa). Hvert hætteglas med Iblias indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.

Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, histidin, glycin, natriumchlorid, calciumchlorid, polysorbat 80 (*se slutningen på punkt 2*).

Solvens

Vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Iblias findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til injektionsvæske, opløsning. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Efter rekonstitution fremstår opløsningen som en klar væske.

Komponenter til rekonstitution og anvendelse findes i hver pakke med dette lægemiddel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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


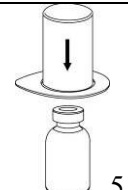
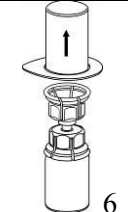
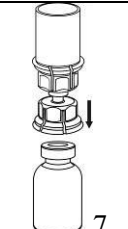
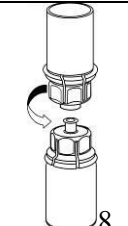


United Kingdom



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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

Detaljeret beskrivelse af rekonstitution og administration af Iblis via Mix2Vial-adapter:

1. Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.	
2. Varm begge uåbnede hætteglas i dine hænder til en behagelig temperatur (højest 37 °C).	
3. Sørg for, at både fliplågene på hætteglassene med præparat og solvens er fjernet, og propperne er behandlet med antiseptisk opløsning og har fået tid til at tørre, før pakningen med Mix2Vial åbnes.	
4. Åbn pakningen med Mix2Vial ved at trække fligen af. Du må ikke fjerne Mix2Vial fra blisterpakningen!	 <p style="text-align: right;">4</p>
5. Placer hætteglasset med solvens på en jævn, ren overflade, og hold fast i hætteglasset. Tag Mix2Vial sammen med blisterpakningen, og tryk spidsen for enden af den blå adapter lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens.	 <p style="text-align: right;">5</p>
6. Fjern blisterpakningen forsigtigt fra Mix2Vial-sættet ved at holde fast i kanten og trække lodret opad. Sørg for, at du kun trækker blisterpakningen væk, og ikke Mix2Vial-sættet.	 <p style="text-align: right;">6</p>
7. Placer hætteglasset med præparat på en jævn og fast overflade. Vend hætteglasset med solvens med det påsatte Mix2Vial-sæt på hovedet, og tryk spidsen for enden af den gennemsigtige adapter lige ned gennem proppen på hætteglasset med præparat. Solvensen vil automatisk løbe ind i hætteglasset med præparat.	 <p style="text-align: right;">7</p>
8. Tag fat i præparatdelen af Mix2Vial-sættet med den ene hånd, og tag fat i solvensdelen med den anden hånd. Skru de to dele fra hinanden ved at dreje mod uret. Bortskaf hætteglasset med solvens med den blå Mix2Vial-adapter påsat.	 <p style="text-align: right;">8</p>
9. Sling forsigtigt hætteglasset med præparat rundt med den gennemsigtige adapter påsat, indtil stoffet er helt opløst. Ryst ikke. Inspicer for synlige partikler og misfarvning før administration. Brug ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler, eller som er uklare.	 <p style="text-align: right;">9</p>
10. Træk luft op i en tom, steril sprøjte. Mens hætteglasset med præparat holdes opad, sættes sprøjten på Luer Lock-fatningen på Mix2Vial ved at skru med uret. Indsprøjt luft i hætteglasset med præparat.	 <p style="text-align: right;">10</p>

<p>11. Mens stempelstangen på sprøjten er trykket ned, vendes systemet på hovedet, og opløsningen trækkes ind i sprøjten ved langsomt at trække stempelstangen tilbage.</p>	
<p>12. Nu hvor opløsningen er blevet overført til sprøjten, holdes fast i cylinderen på sprøjten (med stempelstangen på sprøjten nedad) og den gennemsigtige Mix2Vial-adapter kobles fra sprøjten ved at skrue mod uret. Hold sprøjten opad, og tryk på stempelstangen, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.</p>	
<p>13. Anlæg stase (årepresse) om din arm.</p>	
<p>14. Bestem indstiksted og rengør huden med en spritserviet.</p>	
<p>15. Punkter venen og sæt venepunktursættet på med et plaster</p>	
<p>16. Lad blodet løbe tilbage til den åbne ende af venepunktursættet, og sæt så sprøjten med opløsningen på. Sørg for, at der ikke løber blod ind i sprøjten.</p>	
<p>17. Fjern stasen.</p>	
<p>18. Indsprøjt opløsningen i en vene i løbet af 2 til 5 minutter, og kontroller samtidig kanylens position. Injektionshastigheden bør baseres på dit velbefindende, men den må ikke overskride 2 ml pr. minut.</p>	
<p>19. Hvis det er nødvendigt at administrere en ny dosis, skal du anvende en ny sprøjte med præparat, der er rekonstitueret som beskrevet ovenfor.</p>	
<p>20. Hvis det ikke er nødvendigt at administrere en yderligere dosis, så fjern venepunktursættet og sprøjten. Hold et kompres fast imod injektionsstedet på din udstrakte arm i ca. 2 minutter. Læg derefter en lille kompressionsforbinding på injektionsstedet, og overvej, om det er nødvendigt at sætte et plaster på.</p>	

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Behandling af kongenit hæmofili er på nuværende tidspunkt baseret på profylaktisk eller behovsbestemt erstatningsterapi med koagulationsfaktor VIII (FVIII). Produkter til FVIII-erstatningsterapi kan generelt inddeles i to brede grupper: plasmaderiveret FVIII (pdFVIII) og rekombinant FVIII (rFVIII). Der er godkendt en lang række enkeltprodukter med pdFVIII og rFVIII til anvendelse i EU.

En vigtig komplikation ved FVIII-behandling er dannelse af IgG-alloantistoffer (inhibitorer), som neutraliserer aktiviteten af FVIII, hvorved blødningskontrollen mistes. Patienter, der har dannet inhibitorer, behøver omhyggelig individuel behandling og kan være behandlingsresistente.

Både med pdFVIII og rFVIII kan behandlingen medføre dannelse af inhibitorer (som, ved testning med Nijmegen-metoden i Bethesda-assayet, er defineret som $\geq 0,6$ Bethesda-enheder (BU) for en "lavtiter"-inhibitor og > 5 BU for en "højtiter"-inhibitor).

Hos hæmofili-A patienter, der får FVIII-produkter, forekommer inhibitordannelse hovedsagelig hos tidligere ubehandlede patienter eller minimalt behandlede patienter i de første 50 eksponeringsdage af behandlingen. Hos tidligere behandlede patienter (PTP) er der mindre tendens til forekomst af inhibitorer.

De kendte risikofaktorer for inhibitordannelse kan inddeles i patientrelaterede og behandlingsrelaterede faktorer:

- Til patientrelaterede risikofaktorer hører mutation af F8-genet, hæmofiliens sværhedsgrad, etnicitet, familiær anamnese vedrørende inhibitordannelse, og muligvis HLA-DR-konstitution (Human Leukocyt Antigen-antigen D-relateret konstitution).
- Til behandlingsrelaterede faktorer hører eksponeringens intensitet og antal eksponeringsdage, idet behovsrelateret behandling medfører større risiko end profylakse, især i forbindelse med faesignaler såsom traumer eller operationer; også ung alder ved første behandling medfører højere risiko.

Det er fortsat usikkert, om der er væsentlig forskel i risikoen for inhibitordannelse mellem forskellige typer FVIII-erstatningsprodukter. Forskelle mellem produkterne i hver FVIII-klasse og deraf betingede forskelle i risiko mellem de enkelte produkter er biologisk sandsynlige. PdFVIII-klassen består af produkter med eller uden Von Willebrand-faktor (VWF), og produkter med VWF indeholder forskellige mængder af VWF. Visse eksperimentelle undersøgelser har peget på, at VWF spiller en rolle ved at beskytte FVIII-epitoper mod at blive genkendt af de antigenpræsenterende celler, hvorved immunogeniciteten mindskes. Dette forbliver dog teoretisk. VWF findes ikke i rFVIII, men der er betydelig heterogenitet inden for rFVIII-klassen, f.eks. som følge af forskelle i de anvendte fremstillingsprocesser, og der er fremstillet en lang række produkter fra forskellige fremstillere i løbet af de sidste 20 år. Disse forskelle i fremstillingsproces (herunder de forskellige cellelinjer anvendt til at fremstille rFVIII-produkterne) kan teoretisk føre til forskelle i immunogenicitet.

I maj 2016 offentliggjordes en åben, randomiseret, kontrolleret undersøgelse til sammenligning af forekomsten af inhibitorer i de to klasser (pdFVIII- og rFVIII-produkter) i New England Journal of Medicine¹. Denne undersøgelse er kendt som SIPPET-undersøgelsen ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") (undersøgelse af inhibitorer hos småbørn, der eksponeres for plasmaprodukter). Den blev udført for at sammenligne den relative risiko for inhibitorer hos patienter, der behandles med hhv. pdFVIII og rFVIII. Undersøgelsen viste, at hos de patienter, der blev behandlet med rFVIII-produkter, var forekomsten af alle inhibitorer 87 % højere end hos dem,

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)

der blev behandlet med pdFVIII (som indeholdt VWF) (risikoforhold 1,87 med 95 % SI [1,17; 2,96]).

Den 6. juli 2016 foretog Paul-Ehrlich-instituttet i Tyskland foranlediget af lægemiddelovervågningsdata en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, og anmodede PRAC om at vurdere den potentielle betydning af resultaterne af SIPPET-undersøgelsen for markedsføringstilladelserne for relevante FVIII-produkter og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt disse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, og hvorvidt der bør indføres risikominimeringsforanstaltninger. Indbringelsen vedrører risikoen for dannelse af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter.

I tilslutning til den nylige offentliggørelse af SIPPET-undersøgelsen blev indehaverne af markedsføringstilladelse anmodet om at vurdere, hvilken potentiel betydning resultaterne af denne undersøgelse og andre relevante sikkerhedsdata vedrørende dannelse af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter kan have for markedsføringstilladelsen for deres FVIII-produkt, herunder at overveje risikominimeringsforanstaltninger.

De ledende forfattere til SIPPET-undersøgelsen blev desuden opfordret til at besvare en række spørgsmål om undersøgelsesmetoderne og -resultaterne og fremlægge deres konklusioner på PRAC's plenarmøde i februar 2017. For at nå frem til sin konklusion tog PRAC ligeledes hensyn til oplysninger, der blev forelagt af de ledende forfattere af SIPPET-undersøgelsen under indbringelsen.

Klinisk diskussion

Offentliggjorte observationsundersøgelser

Svarene fra indehaverne af markedsføringstilladelse henviste til en række offentliggjorte observationsundersøgelser (bl.a. CANAL, RODIN, FranceCoag og UKHCDO), som skulle vurdere eventuelle forskelle i risiko for inhibitordannelse mellem klasserne pdFVIII og rFVIII samt eventuel forskel i risiko for inhibitordannelse mellem produkterne i rFVIII-klassen.

Disse undersøgelser har givet forskellige resultater og er behæftet med begrænsninger som følge af at være observationsundersøgelser, navnlig eventuel selektionsbias. Risikoen for inhibitordannelse er multifaktoriel (bortset fra en eventuel formodet produktspecifik risiko), og ved sådanne undersøgelser har det ikke altid været muligt at indsamle oplysninger om relevante kovariater og tilpasse analyserne dertil; resterende konfundering udgør uundgåeligt en væsentlig usikkerhed. Desuden er der med tiden sket ændringer i fremstillingsprocessen for de enkelte produkter og i centrenes respektive behandlingsregimer, hvorfor produkterne ikke altid er direkte sammenlignelige. Disse faktorer gør det udfordrende at kontrollere sådanne undersøgelser og fortolke resultaterne.

I CANAL-undersøgelsen² fandtes ingen tegn på en klasseforskel, herunder pdFVIII-produkter med betydelige mængder von Willebrand-faktor; for "klinisk relevante" inhibitorer var det justerede risikoforhold 0,7 (med 95 % SI [0,4; 1,1]), og for højtiterhæmmere (≥ 5 BU) 0,8 (med 95 % SI [0,4; 1,3]).

I RODIN/Pednet undersøgelsen³ fandtes heller ikke evidens for en klasseforskel i risikoen for inhibitordannelse mellem alle pdFVIII vs. alle rFVIII; for "klinisk relevante" inhibitorer var det justerede risikoforhold 0,96 (med 95 % SI [0,62; 1,49]), og for højtiterhæmmere (≥ 5 BU) 0,95

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>

(95 % SI [0,56; 1,61]). Undersøgelsen viste imidlertid tegn på større risiko for inhibitorer (alle og højtiter-) for 2. generations rFVIII octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) end for 3. generations rFVIII octocog alfa (dette skyldtes udelukkende data for Advate).

I lighed med RODIN/Pednet blev der i UKHCDO-undersøgelsen fundet at være signifikant større risiko for inhibitorer (alle og højtiter-) med Kogenate FS/Helixate NexGen (2. generations rFVIII) end med Advate (3. generations rFVIII). Denne forskel blev dog ikke-signifikant, når man udelukkede patienter i Det Forenede Kongerige (også dem, der indgik i RODIN/Pednet-undersøgelsen). Der var desuden evidens for højere risiko med Refacto AF (endnu et 3. generations rFVIII) end med Advate, men kun for al inhibitordannelse. Ligesom i UKHCDO-undersøgelsen fandtes der i FranceCoag-undersøgelsen ikke for noget rFVIII-produkt statistisk signifikant højere risiko end for Advate, når man udelukkede franske patienter (også dem, der indgik i RODIN/Pednet-undersøgelsen).

Forud for den aktuelle indbringelse blev det bemærket, at PRAC allerede havde overvejet konsekvenserne af RODIN/Pednet-, UKHCDO- og FranceCoag-undersøgelserne for EU-markedsføringstilladelserne for FVIII-produkter. I 2013 havde PRAC konkluderet, at resultaterne af RODIN/Pednet-undersøgelserne ikke var tilstrækkeligt substantielle til at underbygge en konklusion om, at Kogenate FS/Helixate NexGen var forbundet med højere risiko for dannelse af faktor VIII-inhibitorer end andre produkter. I 2016 havde PRAC gennemgået resultaterne af en meta-analyse af alle tre undersøgelser (RODIN/Pednet, UKHCDO og FranceCoag) og igen konkluderet, at den aktuelt foreliggende evidens ikke bekræfter, at Kogenate Bayer/Helixate NexGen er forbundet med højere risiko for faktor VIII-inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter end andre rekombinante faktor VIII-produkter.

Undersøgelser sponsoreret af markedsføringstilladelsesindehaverne

Markedsføringstilladelsesindehaverne forelagde en analyse af dannelsen af lav- og højinhibitortiter hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A (FVIII <1%) i alle kliniske forsøg og observationsstudier, der var udført med deres produkter, sammen med en kritisk diskussion af disse undersøgelser begrænsninger.

Dataene var hentet fra en meget lang række forskelligartede undersøgelser for forskellige produkter og over tid. Mange af disse undersøgelser var små og ikke udformet specielt med henblik på at evaluere risikoen for inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A. Undersøgelserne var for størstedelen enkeltarmede og tilvejebringer ikke data til en komparativ analyse (hverken mellem pdFVIII og rFVIII som klassevurdering, eller inden for rFVIII-klassen). Beregningerne af inhibitorandelen for de enkelte produkter i disse undersøgelser er dog stort set i overensstemmelse med resultaterne fra store observationsstudier.

I de større og mere relevante undersøgelser vedrørende pdFVIII-produkter lå den observerede hyppighed af inhibitordannelse (ofte ikke angivet som høj- eller lavtiter) i området 3,5-33 %, for størstedelen 10-25 %. I mange tilfælde blev der imidlertid givet for få oplysninger om metoder, patientpopulationer og inhibitorernes art til, at oplysningerne kan vurderes i sammenhæng med nyere offentliggjorte data. For de fleste rFVIII-produkter foreligger der nyere og mere relevante oplysninger fra kliniske forsøg hos tidligere ubehandlede patienter. I disse undersøgelser er hyppigheden af inhibitorer mellem 15 og 38 % for alle inhibitorer og mellem 9 og 22,6 % for højtiter-inhibitorer, altså i området "meget almindelig".

PRAC tog ligeledes hensyn til foreløbige resultater, som markedsføringstilladelsesindehaverne havde indsendt fra igangværende undersøgelser fra CSL (CRD019_5001) og Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

PRAC gennemgik endvidere kliniske undersøgelser og den videnskabelige litteratur for *de novo*-inhibitorer hos tidligere behandlede patienter. Analysen viste, at hyppigheden af inhibitordannelse er meget lavere hos tidligere behandlede end hos tidligere ubehandlede patienter. De foreliggende

data viste, at hyppigheden i mange undersøgelser, herunder EUHASS-registeret (Iorio A, 2017⁴, Fischer K, 2015⁵), kunne klassificeres som "ikke almindelig".

SIPPET-undersøgelsen

SIPPET-undersøgelsen var en åben, randomiseret multinational multicenterundersøgelse af forekomsten af neutraliserende alloantistoffer hos patienter med svær kongenit hæmofili A (FVIII-koncentration i plasma <1 %) ved anvendelse af enten pdFVIII- eller rFVIII-koncentrat. Egnede patienter (<6 år, hankøn, alvorlig hæmofili A, ingen tidligere behandling med et FVIII-koncentrat eller kun minimal behandling med blodkomponenter) blev inkluderet fra 42 centre. I undersøgelsen vurderedes som primært og sekundært udfald hhv. forekomsten af **alle inhibitorer ($\geq 0,4$ BU/ml)** og forekomsten af højtiter-**inhibitorer (≥ 5 BU/ml)**.

Der blev dannet inhibitorer hos 76 patienter, heraf 50 med højtiter-**inhibitorer (≥ 5 BU)**. Der blev dannet inhibitorer hos 29 af de 125 patienter, der blev behandlet med pdFVIII (20 af patienterne havde højtiter-inhibitorer), og hos 47 af de 126 patienter, der blev behandlet med rFVIII (30 af patienterne havde højtiter-inhibitorer). Den kumulative forekomst af alle inhibitorer var 26,8 % (95 % SI [18,4; 35,2]) for pdFVIII, og 44,5 % (95 % SI [34,7; 54,3]) for rFVIII; den kumulative forekomst af højtiter-inhibitorer var henholdsvis 18,6 % (95 % SI [11,2; 26,0]) og 28,4 % (95 % SI [19,6; 37,2]). I Cox-regressionsmodeller for det primære endepunkt alle inhibitorer var rFVIII forbundet med en 87 % højere forekomst end pdFVIII (risikoforhold 1,87 med 95 % SI [1,17; 2,96]). Denne sammenhæng iagttoges konsekvent ved flerdimensional analyse. For højtiter-inhibitorer var risikoforholdet 1,69 med 95 % SI [0,96; 2,98]).

Ad hoc-ekspertgruppemøde

PRAC gennemgik synspunkter, der var udtrykt af eksperter på et ad hoc-møde. Ekspertgruppen var af den opfattelse, at de relevante foreliggende datakilder er taget i betragtning. Ekspertgruppen udtrykte, at der behøves yderligere data for at fastslå, om der er klinisk relevante forskelle i hyppigheden af inhibitor dannelse mellem forskellige faktor VIII-produkter, og at sådanne data principielt bør indsamles separat for hvert enkelt produkt, da graden af immunogenicitet vanskeligt kan generaliseres på tværs af produktkategorierne (dvs. rekombinant vs. plasmaderiveret).

Blandt eksperterne var der desuden enighed om, at graden af forskellige produkters immunogenicitet overordnet var tilstrækkeligt beskrevet med de af PRAC foreslåede ændringer af produktresuméet, der fremhæver den kliniske relevans af inhibitor dannelse (især lavtiter- vs. højtiter-inhibitorer) samt hyppigheden "meget almindelig" hos tidligere ubehandlede patienter og "ikke almindelig" hos tidligere behandlede patienter. Eksperterne foreslog desuden undersøgelser til yderligere karakterisering af de immunogene egenskaber af faktor VIII-lægemidler (f.eks. mekanistiske undersøgelser og observationsundersøgelser).

Diskussion

PRAC fandt, at SIPPET-undersøgelsen i kraft af, at den er en prospektiv, randomiseret undersøgelse, har undgået mange af de designbetingede begrænsninger ved de observationsundersøgelser og registerbaserede undersøgelser, der hidtil er udført til evaluering af

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.

risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter. PRAC finder imidlertid, at der er usikkerheder omkring SIPPET-undersøgelsens resultater, som udelukker en konklusion om, at risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter er højere ved behandling med rFVIII-produkter end med de pdFVIII-produkter, der er anvendt i denne kliniske undersøgelse; dette uddybes nærmere i det følgende:

- Analyse af SIPPET giver ikke mulighed for produktspecifikke konklusioner, da undersøgelsen kun omhandler visse få FVIII-produkter. Undersøgelsens design og styrke var ikke beregnet til at generere tilstrækkelige produktspecifikke data og derved drage konklusioner om risikoen for inhibitor dannelse med de enkelte produkter. Navnlig fik kun 13 patienter (10 % af FVIII-armen) et tredje generations rFVIII-produkt. Trods den manglende substantielle evidens til underbygning af forskelle i risici mellem forskellige rFVIII-produkter kan forskelle i risiko dog ikke udelukkes, da der er tale om en sammensat produktklasse med forskelle i sammensætning og formulering. Der er derfor stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af SIPPET til hele rFVIII-klassen, især til senere godkendte rFVIII-produkter, der ikke er omfattet af SIPPET-undersøgelsen.
- SIPPET-undersøgelsen har metodologiske begrænsninger, navnlig usikkerheden om, hvorvidt randomiseringsprocessen (blokstørrelse på 2) kan have indført selektionsbias i undersøgelsen.
- Der var desuden afvigelser fra den endelige protokol og statistiske analyseplan. Forbeholdene vedrørende statistikken består i, at der ikke er offentliggjort en præspecificeret primæranalyse, og at undersøgelsen blev standset tidligt efter offentliggørelsen af RODIN-undersøgelsen som tegn på, at Kogenate FS kan være forbundet med øget risiko for inhibitor dannelse. Skønt dette kunne være undgået, øger tidlig afslutning af en åben undersøgelse muligheden for investigator-bias og sandsynligheden for at registrere en virkning, der ikke er til stede.
- Behandlingsregimerne i EU er forskellige fra dem, der er anvendt i SIPPET-undersøgelsen. Dette sætter spørgsmålstegn ved undersøgelsens relevans for klinisk praksis i EU (og dermed for produkterne omfattet af denne procedure). Det er usikkert, om resultaterne af SIPPET kan ekstrapoleres til risikoen for inhibitor hos tidligere ubehandlede patienter ved den nuværende kliniske praksis i EU, eftersom der i tidligere undersøgelser er udtrykt formodning om, at behandlingsform og -intensitet er risikofaktorer for inhibitor dannelse. Det må anses for vigtigt, at den godkendte dosering i EU-produktresuméerne ikke omfatter modificeret profylakse (som defineret i SIPPET-undersøgelsen), og at det er uklart, i hvilket omfang den tilsyneladende uligevægt i de uspecificerede andre kombinationer af behandlingsformer har påvirket resultaterne af SIPPET. Det er således usikkert, om den forskel i risikoen for inhibitor dannelse, der er iagttaget i SIPPET-undersøgelsen, ville ses hos patientpopulationer, der behandles efter rutinen i andre lande med en anden behandlingsform (dvs. primær profylakse) end den, der er anvendt i undersøgelsen. Denne usikkerhed ophæves ikke helt af de supplerende præciseringer, der er givet af SIPPET-forfatterne.

Efter at have taget hensyn til ovennævnte resultater fra SIPPET, den offentliggjorte litteratur og alle oplysninger fra markedsføringstilladelsesindehaverne samt synspunkterne udtrykt af eksperterne på *ad hoc*-ekspertmødet, konkluderede PRAC:

- at inhibitor dannelse er en kendt risiko med både pdFVIII- og rFVIII-produkter, og at der, skønt der i de kliniske undersøgelser for visse enkeltprodukter er udpeget et begrænset antal tilfælde af inhibitor dannelse, typisk er tale om små undersøgelser med metodiske begrænsninger, eller undersøgelser med et design, der ikke er velegnet til at vurdere denne risiko,

- at FVIII-produkter er forskelligartede, og at det ikke kan udelukkes, at der er forskelle mellem de enkelte produkter i hyppigheden af inhibitor dannelse,
- at der i de enkelte undersøgelser er stor spredning i graden af inhibitor dannelse på tværs af produkterne, men at direkte sammenligning af undersøgelsesresultaterne er tvivlsom pga. forskelligartetheden af undersøgelsesmetoder og patientpopulationer over tid,
- SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter, og undersøgelsen omfattede kun et begrænset antal FVIII-produkter. På grund af produkternes forskelligartethed er der stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, som kun har vurderet klassevirkninger, til enkeltprodukter, navnlig dem (herunder nyligt godkendte), som ikke er omfattet af sådanne undersøgelser,
- endelig at størstedelen af de undersøgelser, der vurderer forskelle mellem klasser af FVIII-produkter hvad angår risikoen for inhibitor dannelse, hidtil har været behæftet med en række potentielle metodologiske begrænsninger, og at der på grundlag af de gennemgåede tilgængelige data ikke er sammenhængende, klar evidens for forskelle i relativ risiko mellem klasser af FVIII-produkter. Det må specielt bemærkes, at resultaterne af SIPPET-undersøgelsen samt af de enkelte kliniske forsøg og observationsstudier, der indgår i besvarelsene fra markedsføringstilladelsesindehaverne, ikke er tilstrækkelige til at bekræfte gennemgående statistisk og klinisk meningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII.

På ovenstående baggrund anbefalede PRAC følgende ajourføringer af produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1 og indlægssedlens afsnit 2 og 4 for FVIII-produkter, der er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel):

- Produktresuméets pkt. 4.4 ændres med tilføjelse af en advarsel om den kliniske vigtighed af at overvåge patienter for dannelse af FVIII-inhibitorer (med særlig advarsel om de kliniske konsekvenser af lavtiter- sammenlignet med højtiter-inhibitorer).
- Vedrørende produktresuméets pkt. 4.8 og 5.1 bemærkede PRAC, at der for indeværende er adskillige FVIII-produkter, som henviser til undersøgelsesresultater, der ikke giver mulighed for en endelig konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Da evidensen peger på, at alle produkter indeholdende humant FVIII indebærer risiko for inhibitor dannelse, skal sådanne udsagn fjernes. De foreliggende data underbygger, at hyppigheden af FVIII-inhibitor dannelse ligger i intervallerne "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter. PRAC anbefaler derfor, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det begrundes med produktspecifikke data. For produkter, for hvilke pkt. 4.2 indeholder følgende udsagn vedrørende tidligere ubehandlede patienter: "**Tidligere ubehandlede patienter. Sikkerheden og virkningen af {(sær)navn} hos tidligere ubehandlede patienter er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.** >), bør ovennævnte hyppighed for tidligere ubehandlede patienter ikke anføres. I relation til pkt. 5.1 bør enhver henvisning til undersøgelserne af inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter og tidligere behandlede patienter slettes, medmindre undersøgelserne er udført i overensstemmelse med en pædiatrisk undersøgelsesplan eller giver substantiel evidens for en hyppighed af inhibitorer, der hos tidligere ubehandlede patienter er mindre end "**meget almindelig**" eller hos tidligere behandlede patienter forskellig fra "ikke almindelig" (som fastlagt i bilagene til PRAC's vurderingsrapport).

I tilslutning til vurderingen af samtlige besvarelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for susoctocog alfa (Obizur) er PRAC af den opfattelse, at resultatet af denne artikel 31-indbringelsesprocedure ikke bør finde anvendelse på dette produkt på baggrund af indikationen for

Obizur (erhvervet hæmofili A som følge af inhibitor-antistoffer mod endogen FVIII) og forskellen i målpopulation.

Benefit/risk-forhold

Baseret på den nuværende evidens fra SIPPET-undersøgelsen samt data fra de enkelte kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, der er indeholdt i besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne, og de synspunkter, der er udtrykt af eksperterne på *ad hoc*-ekspertmødet, var der i PRAC enighed om, at den nuværende evidens ikke giver klar og sammenhængende evidens for en statistisk og klinisk meningsfuld forskel i inhibitorrisiko mellem rFVIII- og pdFVIII-produkter. Der kan ikke drages konklusioner om VWF's rolle i beskyttelsen mod inhibitor dannelse.

I betragtning af disse produkters forskelligartethed kan det ikke udelukkes, at visse enkeltprodukter i igangværende eller fremtidige undersøgelser af tidligere ubehandlede patienter vil blive kædet sammen med øget risiko for inhibitor dannelse,

I de enkelte undersøgelser er der hos tidligere ubehandlede patienter påvist en bred vifte af hyppigheder af inhibitor dannelse med forskellige produkter, og SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at skelne mellem de enkelte produkter i hver klasse. På grund af meget forskellige undersøgelsesmetoder og patientpopulationer, som er undersøgt over tid, og de usammenhængende resultater af undersøgelserne fandt PRAC, at evidensen som helhed ikke underbygger en konklusion om, at rekombinante faktor VIII-lægemidler som klasse medfører større risiko for inhibitor dannelse end klassen deriveret af plasma.

PRAC bemærkede desuden, at for adskillige FVIII-produkter henviser den nuværende produktinformation til undersøgelsesresultater, som ikke tillader en definitiv konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Da de foreliggende data underbygger, at alle produkter med human FVIII medfører risiko for inhibitor dannelse med hyppigheden "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, anbefaler PRAC, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det er underbygget med produktspecifikke data.

På ovenstående baggrund konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for faktor VIII-produkter, der er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel) fortsat er positivt under forudsætning af, at der foretages de vedtagne ændringer af produktinformationen (produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Fornyet overvejselsesprocedure

Efter vedtagelse af PRAC's anbefaling på PRAC's møde i maj 2017 gav

markedsføringstilladelsesindehaveren LFB Biomedicaments udtryk for at være uenig i PRAC's indledende anbefaling.

På baggrund af den detaljerede begrundelse fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren foretog PRAC en fornyet overvejelse af de foreliggende data i forbindelse med den fornyede overvejelse.

PRAC's diskussion om begrundelsen for fornyet overvejelse

SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter, og undersøgelsen omfattede kun et begrænset antal FVIII-produkter. På grund af produkternes forskelligartethed er der stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, som kun har vurderet klassevirkninger, til enkeltprodukter, navnlig dem (herunder nyligt godkendte), som ikke er omfattet af sådanne undersøgelser. Resultaterne af

SIPPET-undersøgelsen såvel som af de enkelte kliniske forsøg og observationsundersøgelser er ikke tilstrækkelige til at bekræfte gennemgående statistisk og klinisk betydningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII.

Overordnet fastholder PRAC som sine konklusioner, at pkt. 4.8 i produktresuméet bør indeholde standardiserede oplysninger om hyppigheden for FVIII-produkter hos tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, medmindre der for et specifikt lægemiddel er påvist et andet hyppighedsområde gennem substantielle kliniske undersøgelser, for hvilke resultaterne sammenfattes i pkt. 5.1.

Samråd med eksperter

PRAC rådførte sig ved et ad hoc-ekspertmøde om visse af de aspekter, der indgik i den detaljerede begrundelse fra LFB Biomedicaments.

Overordnet støttede ekspertgruppen PRAC's indledende konklusioner og fandt, at de foreslåede produktoplysninger giver tilstrækkelige oplysninger til at informere forskere og patienter om risikoen for inhibitor dannelse. Der blev ikke anbefalet yderligere kommunikation af risikofaktorer for inhibitor dannelse ud over produktinformationen, eller yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Gruppen fandt desuden, at der ikke bør angives specifikke data om hyppigheden af inhibitorer i produktresuméet for hvert produkt, da de foreliggende undersøgelser ikke har tilstrækkelig styrke til, at der kan drages præcise konklusioner om den absolutte hyppighed for hvert produkt eller om den relative hyppighed af inhibitorer for forskellige produkter.

Ekspertene understregede, at der bør tilskyndes til samarbejde mellem den akademiske verden, industrien og tilsynsmyndighederne med henblik på at indsamle harmoniserede data ved hjælp af registre.

PRAC's konklusioner

I fortsættelse af den indledende vurdering og proceduren for fornyet overvejelse fastholder PRAC sin konklusion om, at benefit/risk-forholdet for humanplasmaafledte og rekombinante koagulationsfaktor VIII-lægemidler fortsat er gunstigt, forudsat at der foretages de vedtagne ændringer i produktinformationen (produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

PRAC vedtog en henstilling den 1. september 2017, som derefter blev behandlet af CHMP i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Eftersom:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på foranledning af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler, der indeholder humanplasmaderiveret og rekombinant koagulationsfaktor VIII (se bilag I og bilag A),
- PRAC vurderede samtlige indsendte data vedrørende risikoen for inhibitor dannelse for klasserne rekombinante og plasmaderiverede FVIII-produkter hos tidligere ubehandlede patienter. Hertil hørte offentliggjort litteratur (SIPPET-undersøgelsen⁶), data genereret i individuelle kliniske undersøgelser og en række observationsundersøgelser indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne, herunder data fra store multicenter-kohorteundersøgelser, data indsendt af de nationale kompetente myndigheder i EU-

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

medlemsstaterne og besvarelser fra forfatterne til SIPPET-undersøgelsen. PRAC overvejede desuden begrundelsen fra LFB Biomedicaments for dettes anmodning om fornyet overvejelse af PRAC's henstilling, og synspunkterne på to ekspertmøder afholdt den 22. februar og 3. august 2017,

- PRAC bemærkede, at SIPPET-undersøgelsens design ikke var beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter og kun omfattede et begrænset samlet antal FVIII-produkter. Som følge af produkternes forskelligartethed er der betydelig usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, der kun vurderer klassevirkninger, til de enkelte produkter, navnlig dem, der ikke er omfattet af sådanne undersøgelser,
- PRAC fandt desuden, at de hidtidige undersøgelser er behæftet med en række metodologiske begrænsninger, og at de foreliggende data alt i alt ikke udgør klar og konsekvent evidens for at antage, at der er forskelle i relativ risiko mellem FVIII-produktklasserne. Navnlig er resultaterne af SIPPET-undersøgelsen såvel som af de enkelte kliniske forsøg og observationsstudier, der indgår i besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne, ikke tilstrækkelige til at bekræfte vedholdende statistisk og klinisk betydningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII. I betragtning af disse produkters forskelligartethed kan det ikke udelukkes, at visse enkeltprodukter i igangværende eller fremtidige PUP-undersøgelser vil blive kædet sammen med øget risiko for inhibitor dannelse,
- PRAC bemærkede, at virkningen og sikkerheden er godtgjort for faktor VIII-produkter, der er indiceret til behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A. Ud fra de foreliggende data fandt PRAC, at der behøves ajourføringer af produktresuméet for FVIII-produkterne: pkt. 4.4 bør ændres ved tilføjelse af en advarsel om den kliniske vigtighed af at overvåge patienterne for dannelse af FVIII-inhibitorer. Vedrørende produktresuméets pkt. 4.8 og 5.1 bemærkede PRAC, at der er adskillige FVIII-produkter, som for indeværende henviser til data vedrørende undersøgelsesresultater, der ikke giver mulighed for en definitiv konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Resultater af kliniske undersøgelser, som ikke er tilstrækkeligt substantielle (f.eks. som følge af metodologiske begrænsninger), bør ikke afspejles i produktinformationen for FVIII-produkter. PRAC anbefalede, at produktinformationen ændres i overensstemmelse hermed. Da de foreliggende data desuden underbygger, at hyppigheden af FVIII-inhibitor dannelse ligger i området "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, anbefalede PRAC, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det er underbygget med produktspecifikke data,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for humanplasmaderiverede og rekombinante koagulationsfaktor VIII-holdige lægemidler fortsat er gunstigt, og anbefalede ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelserne.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's henstilling tilslutter CHMP sig henstillingens overordnede konklusioner og begrundelse.