

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iblias 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250/500/1000/2000/3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII.

- ein ml Iblias 250 I.E. enthält etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- ein ml Iblias 500 I.E. enthält etwa 200 I.E. (500 I.E./2,5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- ein ml Iblias 1000 I.E. enthält etwa 400 I.E. (1000 I.E./2,5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- ein ml Iblias 2000 I.E. enthält etwa 400 I.E. (2000 I.E./5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- ein ml Iblias 3000 I.E. enthält etwa 600 I.E. (3000 I.E./5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der chromogene Test gemäß Europäischem Arzneibuch verwendet. Die spezifische Aktivität von Iblias beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Octocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, in voller Länge [rDNS]) ist ein gereinigtes Protein aus 2332 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in einer Baby Hamster Nierenzelllinie (BHK) hergestellt, in die das Gen für den humanen Faktor VIII eingebracht wurde. Iblias wird ohne Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs während des Zellkulturprozesses, der Aufreinigung oder endgültigen Formulierung hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: fest, weiß bis leicht gelblich.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblis kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie vertraut ist.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, basierend auf dem aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5 % bis 2,5 % - bezogen auf den Normalwert - anhebt.

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x Kehrwert der beobachteten Recovery (d. h. 0,5 bei einer Recovery von 2,0 %).

Die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der erforderlichen klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 1: Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen

Schwere der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII-Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)
<u>Blutungen</u> Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und akute Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 - 100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
<u>Chirurgische Eingriffe</u> Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Infusion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 - 100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechterhalten.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A für Jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene Patienten sind 20 bis 40 I.E. Iblis pro kg Körpergewicht zwei- bis dreimal pro Woche.

In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iblis bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht belegt. Begrenzte Daten liegen vor.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit wurde mit Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1); es liegen begrenzte Daten für Kinder unter 1 Jahr vor.

Die Dosierungsempfehlungen zur Prophylaxe sind 20-50 I.E./kg zweimal wöchentlich, dreimal wöchentlich oder jeden zweiten Tag gemäß den individuellen Anforderungen. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Iblias sollte über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach Gesamtvolumen, intravenös injiziert werden. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Infusionsrate: 2 ml/Minute).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Iblias auftreten. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren.

Die Patienten sollten über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht

gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde. Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach Anwendung erhöhte FVIII-Spiegel mit dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht werden.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen gedacht werden. Diese Komplikationen wurden nicht mit dem Produkt selbst in Zusammenhang gebracht.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Iblis an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

Natriumgehalt

Für die Stärken 250/500/1000 I.E.:

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,081 mmol Natrium pro Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung (entsprechend 1,86 mg pro Durchstechflasche). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Für die Stärken 2000/3000 I.E.:

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,156 mmol Natrium pro Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung (entsprechend 3,59 mg pro Durchstechflasche). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor VIII (rDNS) Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt.

Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iblis in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung in die Milch bei Tieren wurde nicht untersucht. Daher sollte Faktor VIII während der Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität mit Iblis durchgeführt und die Wirkung des Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Da es sich bei Iblis um ein Ersatzprotein des endogenen Faktors VIII handelt, sind keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Patienten Schwindel oder andere Symptome, die ihre Konzentration und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wahrnehmen, wird empfohlen solange kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis die Reaktion vorüber ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (die Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen können) beobachtet, die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können.

Es kann zur Bildung von Antikörpern gegen Maus- und Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen kommen.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Iblis, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Beim Auftreten solcher Inhibitoren, wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention bewertet: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

MedDRA Standard Systemorgan-klasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	häufig
	Faktor-VIII-Inhibition	gelegentlich (PTPs)*
Herzerkrankungen	Palpitationen, Sinustachykardie	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Brustbeschwerden, Reaktionen an der Injektionsstelle**	häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	häufig
	Dysgeusie	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag***, allergische Dermatitis	häufig
	Urtikaria	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	gelegentlich

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten

** einschließlich Extravasat an der Injektionsstelle, Hämatom, Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus, Schwellung

*** Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz

Kinder und Jugendliche

In abgeschlossenen klinischen Studien mit 71 pädiatrischen vorbehandelten Patienten waren Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich denen bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit rekombinantem humanen Blutgerinnungsfaktor VIII gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihäorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den vWF. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung bedingt durch erniedrigte Faktor VIII:C-Plasmaspiegel und führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung ermöglicht wird.

Iblis enthält keinen von-Willebrand-Faktor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist bei Personen mit Hämophilie verlängert. Die Bestimmung der aPTT ist ein gebräuchlicher *in-vitro*-Test für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Behandlung mit rFVIII normalisiert die aPTT in ähnlicher Weise wie die mit aus Plasma isoliertem Faktor VIII.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung und Vorbeugung von Blutungen

Es wurden zwei offene, nicht kontrollierte, randomisierte, multizentrische Crossover-Studien mit vorbehandelten Erwachsenen/Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A (< 1 %) und eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie mit vorbehandelten Kindern unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A durchgeführt.

Es wurden insgesamt 204 Patienten in das klinische Studienprogramm eingeschlossen; davon 153 Patienten in einem Alter von ≥ 12 Jahren und 51 Patienten < 12 Jahre. 140 Patienten wurden mindestens 12 Monate behandelt, 55 dieser Patienten für eine Dauer von 24 Monaten (Median).

Tabelle 3: Verbrauch und Gesamterfolgsraten (ausschließlich prophylaktisch behandelte Patienten)

	Jüngere Kinder (0 <6 Jahre)	Ältere Kinder (6 <12 Jahre)	Jugendliche und Erwachsene 12-65 Jahre			Gesamt
			Studie 1	Studie 2 2 x wöchentliche Dosis	Studie 2 3 x wöchentliche Dosis	
Studienteilnehmer	25	26	62	28	31	172
Dosis/prophylaktische Injektion, I.E./kg KG Median (Min., Max.)	36 I.E./kg (21; 58 I.E./kg)	32 I.E./kg (22; 50 I.E./kg)	31 I.E./kg (21; 43 I.E./kg)	30 I.E./kg (21; 34 I.E./kg)	37 I.E./kg (30; 42 I.E./kg)	32 I.E./kg (21; 58 I.E./kg)
ABR – alle Blutungen (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 zur Behandlung einer Blutung Median (Min.; Max.)	39 I.E./kg (21; 72 I.E./kg)	32 I.E./kg (22; 50 I.E./kg)	29 I.E./kg (13; 54 I.E./kg)	28 I.E./kg (19; 39 I.E./kg)	31 I.E./kg (21; 49 I.E./kg)	31 I.E./kg (13; 72 I.E./kg)
Erfolgsrate*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR: annualisierte Blutungsrate

Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil

KG: Körpergewicht

* Erfolgsrate war definiert als prozentualer Anteil der Blutungen, die mit ≤ 2 Infusionen erfolgreich behandelt wurden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische (PK) Profil von Iblis wurde nach der Gabe von 50 I.E./kg bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A in 21 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren, 5 Patienten ≥ 12 und < 18 Jahren und 19 Patienten < 12 Jahren untersucht.

Auf der Grundlage aller verfügbaren FVIII-Messungen (von engmaschigen PK Probenentnahmen und allen Recovery Proben) der drei Studien wurde ein Populations-PK Modell entwickelt, das die Berechnung der PK Parameter für die Patienten in den verschiedenen Studien ermöglichte. In der nachstehenden Tabelle 4 sind die PK Parameter auf der Basis des Populations-PK Modells dargestellt.

Tabelle 4: PK Parameter (geometrischer Mittelwert [%CV]), bestimmt mithilfe eines chromogenen Tests*

PK Parameter	≥ 18 Jahre n = 109	12 bis < 18 Jahre n = 23	6 bis < 12 Jahre n = 27	0 bis < 6 Jahre n = 24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (I.E. h/dl) **	1858 (38)	1523 (27)	1242 (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)

* Auf der Basis der populations-PK Schätzungen

**AUC berechnet für eine Dosis von 50 I.E./kg

Wiederholte PK Messungen nach 6 bis 12 Monaten prophylaktischer Behandlung mit Iblis ergaben keine Hinweise auf relevante Veränderungen der PK Merkmale bei langfristiger Behandlung.

In einer internationalen Studie mit 41 klinischen Laboren wurde das Verhalten von Iblis in FVIII:C-Tests untersucht und mit einem auf dem Markt befindlichen Vollängen rFVIII Produkt verglichen. Für beide Produkte ergaben sich konsistente Ergebnisse. Die FVIII:C-Spiegel von Iblis im Plasma können im Labor routinemäßig sowohl mit einem Einstufen-Gerinnungstest als auch mit einem chromogenen Test bestimmt werden.

Die Analyse aller aufgezeichneten *inkrementellen* Recoveries bei vorbehandelten Patienten zeigte für Iblis einen medianen Anstieg von > 2 % (> 2 I.E./dl) pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde. Über den 6-12-monatigen Behandlungszeitraum traten keine relevanten Änderungen auf.

Tabelle 5: Inkrementelle Recovery Raten in Phase-III-Studien

Studienteilnehmer	n = 115
Ergebnisse des chromogenen Tests Median; (Q1; Q3) (I.E./dl / I.E./kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Ergebnisse des Einstufentests Median; (Q1; Q3) (I.E./dl / I.E./kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, *in vitro* Genotoxizität und zur akuten Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen. Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe mit einer Dauer von mehr als 5 Tagen, Studien zur Reproduktionstoxizität und Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen humane Fremdproteine bei Tieren wurden solche Studien als nicht sinnvoll erachtet. Zudem ist FVIII ein natürlich vorkommendes Protein und nicht dafür bekannt, reproduktive oder karzinogene Wirkungen zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Sucrose

Histidin

Glycin

Natriumchlorid

Calciumchlorid

Polysorbat 80

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sollten ausschließlich die mitgelieferten Infusions-Sets zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung bei Raumtemperatur für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von 12 Monaten bei bis zu 25 °C aufbewahrt werden. In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums; maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Iblis enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglasdurchstechflasche mit grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filtertransfervorrichtung 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 5-ml-Einwegspritze
 - 2 Einwegalkoholtupfer

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Iblias geliefert wird.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

Die Rekonstitution des Iblias-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 ml oder 5 ml Wasser für Injektionszwecke) und der mitgelieferten sterilen Filtertransfervorrichtung für die Durchstechflasche erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Iblias nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung durch die Filtertransfervorrichtung für die Durchstechflasche in die sterile Einwegspritze (beide mitgeliefert) aufgezogen. Iblias ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten (Durchstechflaschenadapter, Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke, Einwegspritze, Venenpunktionsbesteck) zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Die Filtration erfolgt mithilfe des Durchstechflaschenadapters.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Iblis in zuvor unbehandelten Patienten zu prüfen, sind vom Zulassungsinhaber die Ergebnisse der laufenden Studie "13400 - Leopold Kids Part B" einzureichen.	12/2018
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Iblis zu prüfen, sind vom Zulassungsinhaber die Ergebnisse der laufenden Studie "13400 - Leopold Kids extension " einzureichen.	12/2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iblias 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sucrose, Histidin, Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Polysorbat 80.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver.
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

Eine Packung mit Zubehör enthält:

- 1 Filtertransfervorrichtung 20/20 (Mix2Vial)
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 1 5-ml-Einwegspritze
- 2 Einwegalkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung. Nur zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt):

Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ibias 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ibias 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ibias 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ibias 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ibias 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. (Octocog alfa) (100 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
500 I.E. (Octocog alfa) (200 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
1000 I.E. (Octocog alfa) (400 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
2000 I.E. (Octocog alfa) (400 I.E. pro ml nach Rekonstitution).
3000 I.E. (Octocog alfa) (600 I.E. pro ml nach Rekonstitution)

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml [Zur Rekonstitution der Stärken 250/500/1000 I.E.]

5 ml [Zur Rekonstitution der Stärken 2000/3000 I.E.]

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Iblias 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Iblias 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Iblias und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iblias beachten?
3. Wie ist Iblias anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Iblias aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Iblias und wofür wird es angewendet?

Iblias ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff humaner rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII, auch Octocog alfa genannt, enthält. Iblias wird durch rekombinante Technologie ohne Zusatz menschlicher oder tierischer Bestandteile hergestellt. Faktor VIII ist ein natürlicherweise im Körper vorkommendes Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist.

Iblias wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iblias beachten?

Iblias darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Sie dürfen Iblias nicht anwenden, wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Anwendung von Iblias ist besondere Vorsicht erforderlich. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn:

- Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust, Schwindel (auch wenn Sie aus dem Sitzen oder Liegen aufstehen), Nesselausschlag, juckenden Ausschlag (Nesselsucht), eine pfeifende Atmung verspüren oder Sie sich krank oder schwach fühlen. Dies können Anzeichen einer seltenen, schwerwiegenden, plötzlich auftretenden allergischen Reaktion (eine anaphylaktische Reaktion) auf Iblias sein. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis von Iblias stoppen können. Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit Iblias nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Sie in der Vergangenheit Faktor VIII-Hemmkörper bei Anwendung eines anderen Produkts entwickelt hatten. Beim Wechsel von Faktor VIII-Produkten kann das Risiko bestehen, dass der Hemmkörper wieder auftritt.
- Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt.
- Sie einen zentralvenösen Katheter (ZVK) für die Verabreichung von Iblias benötigen. Möglicherweise besteht für Sie das Risiko von ZVK-bedingten Komplikationen. Hierzu zählen lokale Infektionen, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von Iblias zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Patienten aller Altersklassen, Erwachsene und Kinder.

Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Auswirkungen der Anwendung von Faktor VIII-Produkten auf die Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor, da Hämophilie A bei Frauen nur selten auftritt. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Iblias die Fortpflanzungsfähigkeit männlicher oder weiblicher Patienten beeinflusst, da der Wirkstoff natürlicherweise im Körper vorkommt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie Schwindel oder andere Symptome, die Ihre Konzentration oder Reaktionsfähigkeit beeinflussen, bemerken, fahren Sie kein Auto oder bedienen Sie keine Maschinen, bis die Reaktion vorüber ist.

Iblias enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Iblias den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufzuschreiben.

3. Wie ist Iblias anzuwenden?

Die Behandlung mit Iblias wird von einem Arzt begonnen, der mit der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A vertraut ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Blutungsbehandlung

Ihr Arzt wird die Dosis berechnen und wie häufig Sie dieses Arzneimittel anwenden sollen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Aktivitätsspiegel in Ihrem Blut erreichen. Ihr Arzt sollte die Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung immer Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Wie oft und in welcher Menge Sie Iblias anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören:

- Ihr Gewicht
- der Schweregrad Ihrer Hämophilie
- wo die Blutung ist und wie schwerwiegend sie ist
- ob Sie Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist
- welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Iblias zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, injiziert zwei- oder dreimal pro Woche, sein. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können jedoch kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Es ist dringend empfohlen, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen Ihres Plasmas durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen muss die Ersatztherapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig überwacht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Iblias kann bei Kindern aller Altersklassen angewendet werden. Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosierungen oder häufigere Injektionen als bei Erwachsenen erforderlich sein.

Patienten mit Hemmkörpern

Wenn Ihr Arzt Sie informiert hat, dass Sie Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt haben, könnten Sie eine höhere Dosis von Iblias benötigen, um Blutungen zu kontrollieren. Kann die Blutung mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe eines anderen Arzneimittels erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Erhöhen Sie nicht die Dosis von Iblias, um Ihre Blutung zu kontrollieren, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist die Hämophilietherapie mit Iblias eine lebenslange Behandlung.

Wie Iblias angewendet wird

Dieses Arzneimittel ist zur Injektion in eine Vene über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach dem Gesamtvolumen und Ihrem persönlichem Befinden, bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.

Wie Iblias für die Anwendung vorbereitet wird

Benutzen Sie nur die Komponenten, die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgeliefert werden. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, verwenden Sie diese nicht.

Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. **Verwenden Sie dazu** den Mix2Vial-Adapter.

Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die **detaillierte Anleitung zur Rekonstitution und Verabreichung am Ende dieser Packungsbeilage**.

Wenn Sie eine größere Menge von Iblias angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Iblias angewendet haben als Sie sollten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Iblias vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie **nicht** die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Iblias abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Iblias **nicht** ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zu diesem Arzneimittel haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **allergische Reaktionen** oder anaphylaktischer Schock (eine gelegentliche, schwerwiegende allergische Reaktion, mit Auswirkungen auf den Blutdruck und die Atmung). Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, **brechen Sie sofort die Injektion/Infusion ab und sprechen Sie mit Ihrem Arzt**. Jedes der folgenden Symptome **während der Injektion/Infusion** kann ein frühes Warnzeichen für eine allergische oder anaphylaktische Reaktion sein:

- Beklemmungsgefühl in der Brust/allgemeines Unwohlsein
- Schwindel
- leichte Hypotonie (leicht erniedrigter Blutdruck, der zu einem Schwächegefühl beim Stehen führen kann)
- Übelkeit

Bei Patienten, die bereits Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies geschieht, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- vergrößerte Lymphknoten (Schwellung unter der Haut von Hals, Achseln oder Leisten)
- Herzklopfen (Gefühl das Herz schlägt härter, schneller oder unregelmäßiger)
- schneller Herzschlag
- Magenschmerzen oder –verstimmung
- Verdauungsstörungen
- Fieber
- Brustschmerzen oder -beschwerden
- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Blutung unter der Haut, starker Juckreiz, Schwellung, Brennen, vorübergehende Hautrötung)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Einschlafstörungen
- Ausschlag/Ausschlag mit Juckreiz

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktionen einschließlich schwerwiegende, plötzlich auftretende allergische Reaktion
- Dysgeusie (eigenartiger Geschmack)
- Urtikaria (juckender Ausschlag)
- Hitzegefühl (Gesichtsrötung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Iblias aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Arzneimittel in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel kann bei Zimmertemperatur (bei bis zu 25 °C) für einen beschränkten Zeitraum von 12 Monaten aufbewahrt werden, wenn es im Umkarton gelagert wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel bei Zimmertemperatur aufbewahren, verfällt es nach 12 Monaten oder nach Ablauf des Verfalldatums; maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt.

Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn die gebrauchsfertige Lösung Partikel oder eine Trübung aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Iblias enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Jede Durchstechflasche von Iblias enthält nominal 250, 500, 1000, 2000 oder 3000 I.E. Octocog alfa.

Die **sonstigen** Bestandteile sind Sucrose, Histidin, Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Polysorbat 80 (*siehe auch Ende Abschnitt 2*).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

Wie Iblias aussieht und Inhalt der Packung

Iblias wird als Pulver und Lösungsmittel für Injektionszwecke bereitgestellt und ist ein trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen. Die gebrauchsfertige Lösung ist klar.

Komponenten zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung dieses Arzneimittels bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

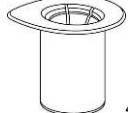
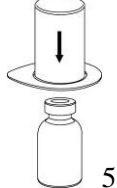





United Kingdom



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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Detaillierte Anleitung zur Rekonstitution und Verabreichung von Iblis mit dem Mix2Vial-Adapter:

1.	Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.	
2.	Erwärmen Sie die beiden ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen, bis sie eine angenehme Temperatur (nicht mehr als 37 °C) erreicht haben.	
3.	Entfernen Sie die Schnappdeckel von den Durchstechflaschen mit dem Arzneimittel und dem Lösungsmittel und reinigen Sie die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung. Lassen Sie die Stopfen trocknen, bevor Sie die Mix2Vial-Packung öffnen.	
4.	Ziehen Sie den Deckel von der Mix2Vial-Packung ab. Nehmen Sie das Mix2Vial nicht aus der Blisterpackung!	
5.	Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel auf eine gerade, saubere Unterlage und halten Sie die Durchstechflasche fest. Nehmen Sie das Mix2Vial zusammen mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterteils gerade nach unten durch den Stopfen der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel.	
6.	Entfernen Sie vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial-Set, indem Sie es am Rand festhalten und die Blisterpackung dann senkrecht nach oben ziehen. Achten Sie darauf, dass Sie nur die Blisterpackung abziehen und nicht das ganze Mix2Vial-Set.	
7.	Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Arzneimittel auf eine gerade und feste Unterlage. Drehen Sie die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem daran befestigten Mix2Vial-Set um und drücken Sie den Dorn des klaren Adapterteils gerade nach unten durch den Stopfen der Durchstechflasche mit dem Arzneimittel. Das Lösungsmittel fließt automatisch in die Arzneimitteldurchstechflasche.	
8.	Nehmen Sie mit einer Hand die Arzneimittelseite des Mix2Vial-Sets und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite und schrauben Sie das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn in zwei Teile auseinander. Entsorgen Sie die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem daran befestigten blauen Mix2Vial-Adapter.	
9.	Schwenken Sie die Arzneimitteldurchstechflasche mit dem daran befestigten klaren Adapter vorsichtig, bis das Arzneimittel vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.	
10.	Ziehen Sie Luft in eine leere, sterile Spritze auf. Halten Sie die Arzneimitteldurchstechflasche aufrecht und schrauben Sie die Spritze im Uhrzeigersinn am Luer-Lock-Anschluss des Mix2Vial fest. Spritzen Sie Luft in die Arzneimitteldurchstechflasche.	

<p>11. Drehen Sie das System mit heruntergedrücktem Spritzenkolben um und ziehen Sie die Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze.</p>	
<p>12. Wenn die Lösung in die Spritze überführt wurde, halten Sie den Spritzenzylinder fest (mit dem Spritzenkolben nach unten) und trennen Sie den klaren Mix2Vial-Adapter durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn von der Spritze. Halten Sie die Spritze nach oben und drücken Sie auf den Kolben, bis sich keine Luft mehr in der Spritze befindet.</p>	
<p>13. Legen Sie einen Stauschlauch an Ihren Arm an.</p>	
<p>14. Legen Sie die Injektionsstelle fest und reinigen Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer.</p>	
<p>15. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.</p>	
<p>16. Lassen Sie Blut zum offenen Ende des Venenpunktionsbestecks zurückfließen und befestigen Sie dann die Spritze mit der Lösung. Achten Sie darauf, dass kein Blut in die Spritze eindringt.</p>	
<p>17. Entfernen Sie den Stauschlauch.</p>	
<p>18. Injizieren Sie die Lösung über 2 bis 5 Minuten in eine Vene und achten Sie dabei auf die Nadelposition. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach Ihrem Befinden richten, darf eine Geschwindigkeit von 2,0 ml pro Minute aber nicht überschreiten.</p>	
<p>19. Wenn eine weitere Dosis verabreicht werden muss, verwenden Sie eine neue Spritze mit Arzneimittel, das wie oben beschrieben zubereitet wurde.</p>	
<p>20. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband und eventuell einem Pflaster.</p>	

ANHANG IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Behandlung der angeborenen Hämophilie stützt sich derzeit auf eine prophylaktische oder bedarfsbezogene Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Bei der FVIII-Substitutionstherapie kommen generell zwei allgemeine Klassen von Präparaten zum Einsatz: aus Plasma gewonnener FVIII (pdFVIII) und rekombinanter FVIII (rFVIII). Ein breites Spektrum verschiedener pdFVIII- und rFVIII-Präparate ist zur Anwendung in der Europäischen Union zugelassen.

Eine wesentliche Komplikation der FVIII-Therapie stellt das Auftreten von IgG-Alloantikörpern (Inhibitoren, Hemmkörpern) dar, welche die Wirkung von FVIII neutralisieren und damit zu einem Verlust der Blutungskontrolle führen. Die Behandlung von Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben, erfordert ein sorgfältiges individuelles Management, und es kann zu einer Therapieresistenz kommen.

Bei der Behandlung sowohl mit pdFVIII als auch mit rFVIII kann es zur Entwicklung von hemmenden Antikörpern (Hemmkörpern, Inhibitoren) kommen (gemessen mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests und definiert als $\geq 0,6$ BU (Bethesda-Einheiten) für „niedrigtitrige“ Inhibitoren und > 5 BU für „hochtitrige“ Inhibitoren).

Zur Entwicklung von Hemmkörpern bei Patienten mit Hämophilie A, die FVIII-Präparate erhalten, kommt es meist bei nicht vorbehandelten Patienten (*previously untreated patients*, PUP) oder minimal behandelten Patienten (*minimally treated patients*, MTP) innerhalb der ersten 50 Tage der Exposition (*days of exposure*, ED) gegenüber der Behandlung. Die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung von Hemmkörpern ist bei vorbehandelten Patienten (*previously-treated patients*, PTP) weit geringer.

Die bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung von Hemmkörpern lassen sich in patienten- und behandlungsbezogene Faktoren einteilen:

- Patientenbezogene Risikofaktoren sind u. a. der Typ der F8-Genmutation, der Schweregrad der Hämophilie, die ethnische Herkunft, die familiäre Vorgeschichte in Bezug auf eine Entwicklung von Hemmkörpern und möglicherweise die HLA-DR-Konstitution (Konstitution in Bezug auf humanes Leukozytenantigen - Antigen D).
- Zu den behandlungsbezogenen Faktoren zählen die Intensität der Exposition und die Anzahl der Expositionstage (ED). Das Risiko bei einer Bedarfsbehandlung ist höher als bei einer Prophylaxe, insbesondere im Zusammenhang mit Gefahrensignalen wie einem Trauma oder chirurgischen Eingriff; zudem steigt das Risiko mit einer Erstbehandlung im frühen Lebensalter.

Weiterhin ungeklärt ist, ob sich das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zwischen unterschiedlichen Arten von FVIII-Substitutionstherapien signifikant unterscheidet. Unterschiede zwischen Präparaten in jeder FVIII-Klasse und somit Unterschiede bezüglich der Risiken zwischen einzelnen Präparaten sind biologisch plausibel. Zur pdFVIII-Klasse gehören Präparate mit oder ohne Von-Willebrand-Faktor (VWF), wobei jene mit VWF diesen in unterschiedlicher Menge enthalten. Einige experimentelle Untersuchungen legen eine Rolle des VWF beim Schutz der FVIII-Epitope vor einer Erkennung durch Antigen-präsentierende Zellen und damit einer Verminderung der Immunogenität nahe; dies bleibt jedoch im Bereich der Theorie. rFVIII enthält keinen VWF. Die Klasse der rFVIII weist jedoch eine erhebliche Heterogenität auf, etwa aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren, und das Spektrum der von den verschiedenen Herstellern im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte produzierten Präparate ist äußerst vielfältig. Die unterschiedlichen Herstellungsverfahren (u. a. die verschiedenen Zelllinien, die zur Produktion der rFVIII-Präparate verwendet werden) können theoretisch zu Unterschieden bezüglich der Immunogenität führen.

Im Mai 2016 wurde eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Inzidenz von Hemmkörpern in beiden Klassen (pdFVIII- bzw. rFVIII-Präparate) im New England Journal of

Medicine veröffentlicht¹. Ziel dieser als SIPPET-Studie („*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*“) bezeichneten Untersuchung war die Beurteilung des relativen Risikos durch Hemmkörper bei mit pdFVIII bzw. mit rFVIII behandelten Patienten. Es wurde festgestellt, dass die Inzidenz aller Hemmkörper bei mit rFVIII behandelten Patienten um 87 % höher lag als bei Patienten, die mit (VWF-haltigen) pdFVIII behandelt wurden (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96).

Am 6. Juli 2016 leitete das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein Befassungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Es ersuchte den PRAC, die möglichen Auswirkungen der Ergebnisse der SIPPET-Studie auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der relevanten FVIII-Präparate zu beurteilen und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob diese aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen und ob etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden sollen. Im Mittelpunkt des Verfahrens steht das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP).

Auf die jüngste Publikation über die SIPPET-Studie hin wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, mögliche Auswirkungen der Ergebnisse dieser Studie und anderer einschlägiger Sicherheitsdaten über die Entwicklung von Hemmkörpern bei PUP auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen für ihr FVIII-Präparat zu beurteilen und dabei etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung zu prüfen.

Außerdem wurden die führenden Autoren der SIPPET-Studie gebeten, eine Liste von Fragen in Bezug auf die Methoden und Erkenntnisse der Studie zu beantworten und ihre Schlussfolgerungen bei der Plenarsitzung des PRAC im Februar 2017 vorzustellen. Um zu seiner Schlussfolgerung zu gelangen, berücksichtigte der PRAC ebenfalls Angaben, die von den führenden Autoren der SIPPET-Studie während des Verfahrens vorgelegt wurden.

1.1. Klinische Diskussion

Veröffentlichte Beobachtungsstudien

Die Zulassungsinhaber bezogen sich in ihren Antworten auf mehrere veröffentlichte Beobachtungsstudien (u. A. die Studien CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), deren Ziel darin bestand, Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Entwicklung von Hemmkörpern zwischen den Klassen der pdFVIII- und rFVIII-Präparate sowie etwaige Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung unter Präparaten der rFVIII-Klasse zu beurteilen.

Die Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen und unterliegen den Beschränkungen von Beobachtungsstudien, insbesondere aufgrund einer möglichen Selektionsverzerrung. Das Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ist – abgesehen von einem mutmaßlichen produktspezifischen Risiko – multifaktoriell, und in derartigen Studien gelingt es nicht immer, Daten über relevante Kovariaten zu erheben und die Auswertungen entsprechend anzupassen. Ein verbleibendes Confounding stellt unvermeidbar einen erheblichen Unsicherheitsfaktor dar. Darüber hinaus waren die Herstellungsverfahren einzelner Präparate und die Behandlungsregimes in den einzelnen Zentren Änderungen unterworfen, sodass ein Eins-zu-eins-Vergleich zwischen Präparaten nicht immer möglich ist. Diese Faktoren erschweren die Kontrolle solcher Studien und die Auswertung der Ergebnisse.

In der CANAL-Studie² fand sich kein Nachweis eines Klassenunterschieds, einschließlich pdFVIII-Präparaten mit Von-Willebrand-Faktor mit erheblichen Titern. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,7 (95 %-KI 0,4–1,1), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU) 0,8 (95 %-KI 0,4–1,3).

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)

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

Auch in der RODIN/Pednet-Studie³ fand sich bei den pdFVIII-Präparaten insgesamt gegenüber den rFVIII-Präparaten insgesamt kein Nachweis eines Klassenunterschieds. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,96 (95 %-KI 0,62–1,49), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 %-KI 0,56–1,61). Allerdings ergab die Studie für rFVIII octocog alfa der 2. Generation (Kogenate FS/Helixate NexGen) im Vergleich zu rFVIII octocog alfa der 3. Generation (für alle und hochtitrige Präparate) ein erhöhtes Hemmkörperrisiko (das einzig durch Daten für Advate bedingt war).

Ebenso wie in der RODIN/Pednet-Studie wurde auch in der Studie UKHCDO ein signifikant erhöhtes Hemmkörperrisiko (alle und hochtitrige Präparate) für Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII der 2. Generation) im Vergleich zu Advate (rFVIII der 3. Generation) festgestellt. Dieses Ergebnis unterschritt jedoch bei Ausschluss der Patienten im Vereinigten Königreich (die auch in die RODIN/Pednet-Studie eingeschlossen wurden) die Signifikanzschwelle. Außerdem fanden sich im Vergleich zu Advate Nachweise für ein erhöhtes Risiko bei Refacto AF (ein weiterer rFVIII der 3. Generation), allerdings nur im Hinblick auf jegliche Entwicklung hemmende Antikörper. Ebenso wie in der UKHCDO-Studie zeigte sich auch in der FranceCoag-Studie für keines der rFVIII-Präparate ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Advate, wenn die französischen Patienten (die auch an der RODIN/Pednet-Studie teilnahmen) ausgeschlossen wurden.

Es wurde darauf hingewiesen, dass der PRAC im Vorfeld des aktuellen Verfahrens bereits die Konsequenzen der Studien RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag im Hinblick auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von FVIII-Präparaten in der EU untersucht hat. Im Jahr 2013 folgerte der PRAC, dass die Ergebnisse der RODIN/Pednet-Studie aufgrund ihrer unzureichenden Belastbarkeit die Schlussfolgerung, Kogenate FS/Helixate NexGen seien im Vergleich zu anderen Präparaten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert, nicht stützten. 2016 war der PRAC nach Prüfung der Ergebnisse einer Metaanalyse aller drei Studien (RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag) erneut zu dem Schluss gelangt, dass Kogenate Bayer/Helixate NexGen nach aktueller Datenlage im Vergleich zu anderen rFaktor-VIII-Präparaten bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert sind.

Vom Zulassungsinhaber finanzierte Studien

Die Zulassungsinhaber legten eine Auswertung aller mit ihren Präparaten durchgeführten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien bezüglich der Entwicklung niedrig- und hochtitriger Hemmkörper bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) vor sowie eine kritische Diskussion über die Beschränkungen dieser Studien.

Die Daten stützten sich auf ein sehr breites Spektrum von Studien, die in Bezug auf Präparate und über die Zeit eine hohe Heterogenität aufwiesen. Viele dieser Studien waren klein und nicht konkret auf die Beurteilung des Hemmkörperrisikos bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A ausgelegt. Die Studien waren überwiegend einarmig, und die erhobenen Daten erlauben keine vergleichende Analyse (entweder zwischen pdFVIII und rFVIII als Klassenvergleich oder innerhalb der rFVIII-Klasse). Allerdings stimmen die allgemeinen Einschätzungen bezüglich der Hemmkörperraten aus diesen Studien für einzelne Präparate weitgehend mit den Erkenntnissen großer Beobachtungsstudien überein.

Bei den größeren und bedeutenderen Studien mit pdFVIII-Präparaten betrugen die beobachteten Hemmkörperraten zwischen 3,5 % und 33 %, die meisten lagen etwa bei 10 %–25 % (wobei oftmals keine Angaben über die Höhe des Titors vorliegen). In vielen Fällen liegen allerdings nur wenige Angaben über die Methoden, die Patientenpopulationen und die Art der Hemmkörper vor, um die Daten im Kontext aktuellerer Veröffentlichungen zu beurteilen. Für die meisten rFVIII-Präparate liegen neuere und relevantere Daten aus klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten vor.

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>

Die Hemmkörperraten in diesen Studien liegen zwischen 15 % und 38 % für alle Inhibitoren und zwischen 9 % und 22,6 % für hochtitrige Inhibitoren, d. h. im Bereich von „sehr häufig“.

Der PRAC berücksichtigte darüber hinaus von den Zulassungsinhabern vorgelegte Zwischenergebnisse der laufenden Studien von CSL (CRD019_5001) und Bayer (Leopold KIDS, 13400, Teil B).

Ferner prüfte der PRAC klinische Studien und die wissenschaftliche Literatur für De-novo-Inhibitoren bei vorbehandelten Patienten (PTP). Die Auswertung ergab, dass sich Hemmkörper bei vorbehandelten Patienten sehr viel seltener entwickeln als bei nicht vorbehandelten Patienten. Die vorliegenden Daten zeigten, dass die Häufigkeit in zahlreichen Studien einschließlich des EUHASS-Registers (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) als „gelegentlich“ eingestuft werden konnte.

Die SIPPET-Studie

Bei der SIPPET-Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte, multinationale Multicenterstudie zur Untersuchung der Inzidenz neutralisierender Alloantikörper bei Patienten mit schwerer angeborener Hämophilie A (FVIII-Plasmaspiegel < 1 %) unter Anwendung von entweder pdFVIII- oder rFVIII-Konzentraten. Für eine Teilnahme geeignete Patienten (< 6 Jahre, männlich, schwere Hämophilie A, keine Vorbehandlung mit FVIII-Konzentrat bzw. nur minimale Behandlung mit Blutbestandteilen) aus 42 Zentren wurden eingeschlossen. Als primäre und sekundäre Ergebnisse der Studie wurden die Inzidenz aller Inhibitoren ($\geq 0,4$ BU/ml) und die Inzidenz hochtitriger Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) beurteilt.

Insgesamt entwickelten 76 Patienten Hemmkörper, 50 von ihnen hochtitrige Hemmkörper (≥ 5 BU). Hemmkörper entwickelten 29 der 125 mit pdFVIII behandelten Patienten (20 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper) sowie 47 der 126 mit rFVIII behandelten Patienten (30 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper). Die kumulative Inzidenz aller Hemmkörper betrug für pdFVIII 26,8 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 18,4–35,2) und für rFVIII 44,5 % (95 %-KI 34,7–54,3); die kumulative Inzidenz hochtitriger Hemmkörper 18,6 % (95 %-KI 11,2–26,0) bzw. 28,4 % (95 %-KI 19,6–37,2). In Cox-Regressionsmodellen für den primären Endpunkt „Alle Hemmkörper“ war rFVIII mit einer um 87 % höheren Inzidenz assoziiert als pdFVIII (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96). Dieser Zusammenhang wurde in der multivariaten Analyse durchgängig beobachtet. Für hochtitrige Hemmkörper betrug das Hazard Ratio 1,69 (95 %-KI 0,96–2,98).

Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe

Der PRAC berücksichtigte die während einer Ad-hoc-Sitzung von Experten geäußerten Ansichten. Die Expertengruppe vertrat die Auffassung, dass die verfügbaren einschlägigen Datenquellen Berücksichtigung gefunden haben. Nach Auffassung der Expertengruppe seien weitere Daten erforderlich um zu klären, ob zwischen unterschiedlichen Faktor-VIII-Präparaten klinisch relevante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Hemmkörperentwicklung vorliegen. Außerdem sollten diese Daten prinzipiell für jedes einzelne Präparat separat erhoben werden, da es schwierig sei, den Grad der Immunogenität pauschal für eine Präparatklasse insgesamt (d. h. rekombinante im Vergleich zu aus Plasma gewonnene FVIII-Präparate) zu bestimmen.

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.

Die Experten stimmten ebenfalls darin überein, dass der Grad der Immunogenität unterschiedlicher Präparate mit den vom PRAC vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) durch Hervorhebung der klinischen Bedeutung der Hemmkörperentwicklung (besonders niedrig im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) sowie durch die Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten und „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten insgesamt angemessen beschrieben sei. Des Weiteren regten die Experten Untersuchungen zur näheren Beschreibung der immunogenen Eigenschaften der Faktor-VIII-Arzneimittel (z. B. mechanistische Beobachtungsstudien) an.

Diskussion

Nach Auffassung des PRAC lassen sich durch eine randomisierte Prospektivstudie wie die SIPPET-Studie viele der designbedingten Defizite der Beobachtungs- und Registerstudien, die bislang zur Beurteilung des Risikos für eine Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, vermeiden. Dennoch weisen die Ergebnisse der SIPPET-Studie nach Ansicht des PRAC Unsicherheiten auf, welche die Schlussfolgerung eines höheren Risikos für eine Hemmkörperentwicklung bei in dieser Studie untersuchten PUP unter rFVIII-Präparaten gegenüber PUP unter pdFVIII-Präparaten ausschließen. Im Einzelnen handele es sich um folgende Punkte:

- Die SIPPET-Analyse erlaubt keine produktspezifischen Schlussfolgerungen, da sie sich lediglich auf eine geringe Zahl bestimmter FVIII-Präparate bezieht. Die Studie verfügt weder über das Design noch die Teststärke, um produktspezifische Daten in ausreichender Menge zu generieren und so Schlussfolgerungen bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung für einzelne Präparate ziehen zu können. Insbesondere erhielten lediglich 13 Patienten (10 % des FVIII-Arms) ein rFVIII-Präparat der 3. Generation. Trotz fehlender fundierter Nachweise, die Unterschiede in den Risiken zwischen rFVIII-Präparaten stützen, lassen sich unterschiedlich hohe Risiken jedoch nicht ausschließen, da es sich um eine heterogene Wirkstoffklasse mit Unterschieden bezüglich Zusammensetzung und Formulierung handelt. Daher ist eine Extrapolierung der SIPPET-Ergebnisse auf die rFVIII-Klasse als Ganzes mit einem hohen Maß an Unwägbarkeiten verbunden, insbesondere im Hinblick auf kürzlich zugelassene rFVIII-Präparate, die nicht Gegenstand der SIPPET-Studie waren.
- Die SIPPET-Studie weist methodische Defizite auf mit besonderen Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Frage, inwieweit durch das Randomisierungsverfahren (Blockgröße 2) möglicherweise eine Selektionsverzerrung in die Studie eingebracht wurde.
- Darüber hinaus fanden sich Abweichungen vom endgültigen Prüfplan und vom statistischen Analyseplan. Die Bedenken in Bezug auf die statistische Auswertung beziehen sich u. a. darauf, dass keine vorgegebene primäre Analyse publiziert wurde, sowie auf den Umstand, dass die Studie nach Veröffentlichung der RODIN-Studie vorzeitig beendet wurde. Die Veröffentlichung hatte nahe gelegt, dass Kogenate FS unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für eine Hemmkörperentwicklung assoziiert sein könnte. Auch wenn dies nicht zu vermeiden gewesen war, birgt die vorzeitige Beendigung einer offenen Studie die Möglichkeit eines Prüfarzt-Bias und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Wirkung festzustellen, die tatsächlich nicht vorliegt.
- Die Behandlungsregimes in der EU unterscheiden sich von jenen in der SIPPET-Studie. Die Bedeutung für die klinische Praxis in der EU (und damit für die Arzneimittel, die Gegenstand dieses Verfahrens sind) ist daher zweifelhaft. Es ist unklar, ob sich die Ergebnisse der SIPPET-Studie in Bezug auf die Risiken von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten auf die aktuelle klinische Praxis in der EU übertragen lassen, da Behandlungsmodalität und -intensität laut früheren Untersuchungen als Risikofaktoren für die Hemmkörperentwicklung vermutet werden. Es ist von Bedeutung, dass die SmPCs in der EU im Rahmen der zugelassenen Dosierungen keine modifizierte Prophylaxe (wie in der SIPPET-Studie definiert) beinhalten, und die Auswirkung des offensichtlichen Ungleichgewichts in Bezug auf die nicht näher angegebenen anderen Kombinationen von Behandlungsmodalitäten auf die Ergebnisse der

SIPPET-Studie ist ungeklärt. Daher ist nach wie vor ungewiss, inwieweit sich der in der SIPPET-Studie beobachtete Unterschied bezüglich der Hemmkörperentwicklung ebenso bei Patientengruppen zeigen würde, die im Rahmen der Routineversorgung in anderen Ländern behandelt würden, in denen sich die Behandlungsmodalität (d. h. die Primärprophylaxe) von derjenigen in der Studie unterscheidet. Durch die zusätzlichen Klarstellungen seitens der SIPPET-Autoren wird diese Unsicherheit nicht vollständig beseitigt.

Nach Prüfung der oben aufgeführten Ergebnisse der SIPPET-Studie, der veröffentlichten Literatur und aller von den Zulassungsinhabern vorgelegten Informationen sowie der bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten zog der PRAC folgende Schlüsse:

- Die Entwicklung von Hemmkörpern ist als Risiko sowohl bei pdFVIII- als auch bei rFVIII-Präparaten nachgewiesen. Auch wenn in klinischen Studien für einige einzelne Präparate in einer begrenzten Zahl von Fällen eine Hemmkörperentwicklung ermittelt wurde, handelt es sich bei diesen Untersuchungen eher um kleine Studien mit methodischen Defiziten oder aber um Studien, die für eine Beurteilung dieses Risikos nicht entsprechend ausgelegt sind.
- Die FVIII-Präparate sind heterogen, und unterschiedliche Raten der Hemmkörperentwicklung zwischen den einzelnen Arzneimitteln sind durchaus plausibel.
- In einzelnen Studien wurde erhebliche Unterschiede bezüglich der Hemmkörperentwicklung zwischen den Präparaten ermittelt; eine direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse über die Zeit ist aufgrund der Diversität der Untersuchungsmethoden und Patientengruppen allerdings fraglich.
- Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren.
- Und schließlich stellte der PRAC fest, dass die meisten bislang durchgeführten Studien zur Beurteilung von Unterschieden bezüglich des Risikos einer Hemmkörperentwicklung bei verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten eine Vielzahl potenzieller methodischer Defizite aufweisen. In Anbetracht der vorliegenden Daten gibt es nach Auffassung des PRAC keine eindeutigen und konsistenten Belege, die auf ein unterschiedliches relatives Risiko zwischen den verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten hindeuten. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie diejenigen der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um durchgängige, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte empfahl der PRAC die folgenden Aktualisierungen der Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sowie der Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage für die zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) angezeigten FVIII-Präparate:

- Abschnitt 4.4 der SmPC sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern (insbesondere einen Warnhinweis zu den klinischen Folgen niedrig- im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) enthält.

- In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 der SmPC stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Da die Belege darauf hindeuten, dass bei sämtlichen Präparaten mit humanem FVIII das Risiko einer Hemmkörperentwicklung besteht, sollten derartige Angaben gestrichen werden. Die vorliegenden Daten stützen eine Häufigkeit der FVIII-Hemmkörperentwicklung innerhalb des Häufigkeitsbereichs „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten. Daher empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind. Für Präparate, bei denen Abschnitt 4.2 die folgende Angabe für nicht vorbehandelte Patienten enthält: “<Nicht vorbehandelte Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von {(Phantasie-)Bezeichnung} bei nicht vorbehandelten Patienten sind bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. >”) sollte die oben genannte Häufigkeitsangabe für nicht vorbehandelte Patienten nicht umgesetzt werden. In Bezug auf Abschnitt 5.1 sollte jeglicher Verweis auf Studien zur Hemmkörperentwicklung bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten gestrichen werden, sofern die Untersuchungen nicht gemäß einem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden oder belastbare Belege für folgende Häufigkeiten von Hemmkörpern liefern: seltener als „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten bzw. eine andere Häufigkeitsangabe als „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten (wie in den Anlagen zum PRAC-Beurteilungsbericht dargelegt).

Neben der Beurteilung sämtlicher Antworten der Zulassungsinhaber in Bezug auf Susoctocog alfa (Obizur) vertritt der PRAC die Ansicht, dass der Ausgang des Verfahrens nach Artikel 31 in Anbetracht der Indikation von Obizur (erworbene Hämophilie A, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird) und der unterschiedlichen Zielgruppe für dieses Präparat keine Gültigkeit hat.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Gestützt auf die aktuellen Nachweise aus der SIPPET-Studie, die Daten aus den in den Antworten der Zulassungsinhaber aufgeführten einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sowie den bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten stimmt der PRAC darin überein, dass aufgrund der aktuellen Evidenzlage keine eindeutigen und konsistenten Nachweise für statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen rFVIII- und pdFVIII-Präparaten vorliegen. Hinsichtlich der Frage, welche Rolle der VWF als Schutzfaktor gegen die Entwicklung hemmender Antikörper spielt, lassen sich keine Schlüsse ziehen.

Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.

In verschiedenen Studien wurden für die unterschiedlichen Präparate erhebliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten festgestellt, und die SIPPET-Studie war für eine Differenzierung zwischen einzelnen Präparaten in jeder Klasse nicht ausgelegt. Aufgrund äußerst unterschiedlicher Studienmethoden und Patientenpopulationen, die im Lauf der Zeit untersucht wurden, sowie der inkonsistenten Ergebnisse aus den Studien stützen die Nachweise nach Ansicht des PRAC insgesamt nicht die Schlussfolgerung, dass rekombinanter-Faktor-VIII-Präparate als Klasse mit einem höheren Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper verbunden sind als die Klasse der aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate.

Außerdem stellte der PRAC fest, dass in der Produktinformation mehrerer FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verwiesen wird, die keine definitive Schlussfolgerung auf das Inhibitorrisiko einzelner Arzneimittel erlauben. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten,

empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der PRAC-Empfehlungen bei der PRAC-Sitzung im Mai 2017 äußerte der Zulassungsinhaber LFB Biomedicaments sein Nichteinverständnis mit der ursprünglichen PRAC-Empfehlung.

In Anbetracht der von dem Zulassungsinhaber vorgelegten ausführlichen Begründung führte der PRAC im Rahmen des Überprüfungsverfahrens eine erneute Bewertung der verfügbaren Daten durch.

Diskussion des PRAC über die Begründung für die Überprüfung

Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren. Die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Inhibitorrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Insgesamt blieb der PRAC bei seinen Schlussfolgerungen, dass sich standardisierte Angaben über die Häufigkeit für FVIII-Präparate bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in Abschnitt 4.8 der SmPC wiederfinden sollten, sofern für ein bestimmtes Arzneimittel kein anderer Häufigkeitsbereich durch aussagekräftige klinische Studien nachgewiesen ist. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Abschnitt 5.1 zusammen zu fassen.

Expertenkonsultation

Der PRAC konsultierte eine Ad-hoc-Expertensitzung in Bezug auf einige der Aspekte, die Bestandteil der von LFB Biomedicaments vorgelegten ausführlichen Begründung waren.

Insgesamt folgte die Expertengruppe den ursprünglichen Schlussfolgerungen des PRAC und stimmte zu, dass die vorgeschlagene Produktinformation ausreichende Angaben enthält, um die verschreibenden Ärzte und die Patienten angemessen über das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zu informieren. Es wurden weder weitere Mitteilungen über Risikofaktoren für eine Entwicklung hemmender Antikörper über die Produktinformation hinaus, noch zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen.

Die Gruppe stimmte ebenfalls darin überein, dass keine konkreten Angaben zur Häufigkeit von Inhibitoren einzelner Präparate in die SmPC aufgenommen werden sollten, da die vorliegenden Studien nicht über die entsprechende Teststärke verfügten, um exakte Schlüsse über die absolute Häufigkeit für ein einzelnes Präparat oder über die relative Inhibitorhäufigkeit zwischen den Präparaten zu ziehen.

Die Experten betonten, Hochschulen, Industrie und Regulierungsstellen sollten zur Zusammenarbeit bei der Erhebung harmonisierten Daten in Form von Registern angehalten werden.

Schlussfolgerungen des PRAC

Bezug nehmend auf die ursprüngliche Beurteilung und das Überprüfungsverfahren bleibt der PRAC abschließend bei seiner Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten Faktor VIII enthalten, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Der PRAC verabschiedete am 1. September 2017 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten FVIII enthalten (siehe Anhang I und Anhang A).
- Der PRAC berücksichtigte die gesamten Daten, die in Bezug auf das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper für die Klassen der Präparate mit rekombinantem FVIII und der Präparate mit aus Plasma gewonnenem FVIII bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) vorgelegt worden waren. Diese umfassten veröffentlichte Literatur (SIPPET-Studie⁶), von den Zulassungsinhabern vorgelegte, in einzelnen klinischen Prüfungen und einer Reihe von Beobachtungsstudien erhobene Daten, u. a. die Daten großer multizentrischer Kohortenstudien, von den nationalen zuständigen Behörden der EU-Mitgliedstaaten vorgelegte Daten sowie die von den Autoren der SIPPET-Studie eingereichten Antworten. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von LFB Biomedicaments als Basis für dessen Ersuchen um Überprüfung der PRAC-Empfehlung vorgelegte Begründung und die bei zwei Expertensitzungen am 22. Februar und 3. August 2017 geäußerten Ansichten.
- Der PRAC stellte fest, dass die SIPPET-Studie nicht dafür ausgelegt gewesen sei, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und dass die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate begrenzt gewesen sei. Aufgrund der Heterogenität der Präparate bestehe eine erhebliche Ungewissheit bei einer Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf jene Präparate, die nicht Gegenstand dieser Studien waren.
- Des Weiteren war der PRAC der Auffassung, dass die bislang durchgeführten Studien eine Vielzahl methodischer Defizite aufweisen und dass letztlich keine eindeutigen und konsistenten Belege vorliegen, die gestützt auf die verfügbaren Daten Unterschiede bezüglich des relativen Risikos zwischen FVIII-Präparaten nahe legen. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII- und pdFVIII-Präparate zu bestätigen. Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.
- Der PRAC stellte fest, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A nachgewiesen sind. Aufgrund der vorliegenden Daten vertrat der PRAC die Auffassung, dass eine Aktualisierung der SmPCs für die FVIII-Präparate gerechtfertigt sei: Abschnitt 4.4 sollte so

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

geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern enthält. In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die nicht ausreichend belastbar sind (die z. B. methodische Defizite aufweisen), sollten nicht in die Produktinformation von FVIII-Präparaten aufgenommen werden. Der PRAC empfahl, die Produktinformation entsprechend zu ändern. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfahl der PRAC außerdem, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen Produktinformationen zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen bzw. rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII enthalten, weiterhin günstig ist und empfahl die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.