

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iblias 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250/500/1000/2000/3000 UI de factor VIII de coagulación humano.

- Un ml de Iblias 250 UI contiene aproximadamente 100 UI (250 UI / 2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Iblias 500 UI contiene aproximadamente 200 UI (500 UI / 2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Iblias 1000 UI contiene aproximadamente 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Iblias 2000 UI contiene aproximadamente 400 UI (2000 UI / 5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Iblias 3000 UI contiene aproximadamente 600 UI (3000 UI / 5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Iblias es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

El octocog alfa (factor VIII de coagulación humano recombinante de longitud completa (ADN r)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de riñón de crías de hámster (BHK) en las que se introduce el gen del factor VIII humano. Iblias se prepara sin la adición de ninguna proteína de origen humano o animal en el proceso de cultivo celular, purificación o formulación final.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: sólido de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII). Iblías se puede utilizar en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido a un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5 % - 2,5 % de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (% o UI/dl) x recíproco de la recuperación observada (esto es, 0,5 para una recuperación del 2,0 %).

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios de hemorragia siguientes, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente. La tabla siguiente se puede utilizar como guía posológica en episodios de hemorragia e intervenciones quirúrgicas:

Tabla 1: Guía posológica en episodios de hemorragia e intervenciones quirúrgicas

Grado de hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<u>Cirugía</u> Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales para adolescentes (≥ 12 años) y pacientes adultos son de 20 a 40 UI de Iblis por kg de peso corporal de dos a tres veces por semana.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Iblis en pacientes no tratados previamente. Los datos disponibles son limitados.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo de eficacia y seguridad en niños de 0-12 años de edad (ver sección 5.1); se dispone de datos limitados en niños menores de 1 año.

Las dosis profilácticas recomendadas son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, dependiendo de las necesidades individuales. Para los pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Forma de administración

Vía intravenosa

Iblis se debe administrar por vía intravenosa durante 2- 5 minutos, dependiendo del volumen total. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de inyección: 2 ml/min).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Iblas. Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar de inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas.

Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Acontecimientos cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII. En particular, en aquellos con factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede hacer que el paciente tenga el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter. Estas complicaciones no se han asociado con el medicamento en sí mismo.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Iblías a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas se aplican tanto a adultos como a niños.

Contenido en sodio

Para la dosificación de 250/500/1000 UI:

Después de la reconstitución este medicamento contiene 0,081 mmol de sodio por vial de solución reconstituida (lo que equivale a 1,86 mg por vial). Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para la dosificación de 2000/3000 UI:

Después de la reconstitución este medicamento contiene 0,156 mmol de sodio por vial de solución reconstituida (lo que equivale a 3,59 mg por vial). Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de medicamentos de factor VIII de coagulación humano (ADN r) con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de factor VIII durante el embarazo. No se han realizado estudios para la reproducción en animales con el factor VIII.

Por consiguiente, factor VIII solo se utilizará durante el embarazo si está claramente indicado.

Lactancia

Se desconoce si Iblías se excreta en la leche materna. No se ha estudiado su excreción en animales. Por consiguiente, factor VIII solo se utilizará durante la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad en animales con Iblías y su efecto sobre la fertilidad humana no ha sido determinado mediante ensayos clínicos controlados. Dado que Iblías es una proteína de sustitución del factor VIII endógeno, no es de esperar que se produzcan reacciones adversas sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Si los pacientes experimentan mareo u otros síntomas que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que remita el efecto.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock).

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos a proteína de ratón y hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Iblis, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente). Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	frecuente
	Inhibición del FVIII	Poco frecuentes (PTP)*
Trastornos cardiacos	Palpitaciones, taquicardia sinusal	frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, malestar abdominal, dispepsia	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, malestar en el pecho, reacción en el lugar de la inyección**	frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	frecuente
	Disgeusia	poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción***, dermatitis alérgica	frecuente
	Urticaria	poco frecuente
Trastornos vasculares	Sofocos	poco frecuente

*La frecuencia se basa en estudios con todos los productos FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente

** incluye extravasación en el lugar de la inyección, hematoma, dolor en el lugar de la perfusión, prurito, hinchazón

***erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa

Población pediátrica

En ensayos clínicos completados con 71 pacientes pediátricos tratados previamente, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños fueron semejantes a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún síntoma de sobredosis con factor VIII de la coagulación humano de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02BD02

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Iblias no contiene factor de von Willebrand.

Efectos farmacodinámicos

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) está prolongado en las personas que padecen hemofilia. La determinación del TTPa es un ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con rFVIII normaliza el TTPa de forma similar al factor VIII derivado del plasma.

Eficacia clínica y seguridad

Control y prevención de hemorragias

Se han realizado dos ensayos aleatorizados multicéntricos abiertos no controlados de diseño cruzado en adultos y adolescentes con hemofilia A grave (< 1 %) tratados previamente y un ensayo multicéntrico abierto no controlado en niños < 12 años con hemofilia A grave tratados previamente.

En total, se incluyeron 204 sujetos en el programa de ensayos clínicos, 153 sujetos \geq 12 años y 51 sujetos < 12 años. 140 sujetos fueron tratados durante al menos 12 meses y 55 de ellos durante una mediana de 24 meses.

Tabla 3: Tasas de consumo y de éxito global (pacientes tratados con solo profilaxis)

	Niños pequeños (0 < 6 años)	Niños mayores (6 < 12 años)	Adolescentes y adultos 12-65 años			Total
			Ensayo 1	Ensayo 2 Dosificación 2 x/semana	Ensayo 2 Dosificación 3 x/semana	
Participantes en el ensayo	25	26	62	28	31	172
Dosis/inyección profilaxis, UI/kg PC Mediana (mín, máx)	36 UI/kg (21; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21;43 UI/kg)	30 UI/kg (21;34 UI/kg)	37 UI/kg (30;42 UI/kg)	32 UI/kg (21;58 UI/kg)
ABR – todas las hemorragias (mediana, 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/inyección para tratamiento hemorragia Mediana (mín; máx)	39 UI/kg (21;72 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13; 72 UI/kg)
Tasa de éxito*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR: tasa anualizada de hemorragias

Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil

PC: peso corporal

*Tasa de éxito definida como % de hemorragias tratadas satisfactoriamente con \leq 2 perfusiones

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético (FC) de Iblis ha sido evaluado en pacientes con hemofilia A grave tratados previamente después de la administración de 50 UI/kg a 21 sujetos \geq 18 años, 5 sujetos \geq 12 años y $<$ 18 años, y 19 sujetos $<$ 12 años.

Se ha desarrollado un modelo FC poblacional basado en todas las mediciones disponibles de FVIII (procedentes de un denso muestreo FC y de todas las muestras de recuperación de los 3 ensayos clínicos), lo que ha permitido el cálculo de los parámetros FC para los sujetos de los diversos ensayos. La tabla 4 siguiente muestra los parámetros de FC basados en el modelo FC poblacional.

Tabla 4: Parámetros FC (media geométrica (%CV) basados en ensayo cromogénico. *

Parámetro FC	≥ 18 años N = 109	12-< 18 años N = 23	6-< 12 años N = 27	0-< 6 años N = 24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.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)

* Basados en estimaciones de FC poblacional

**AUC calculada para una dosis de 50 UI/kg

Las mediciones farmacocinéticas repetidas después de 6 a 12 meses de tratamiento profiláctico con Iblías no mostraron ningún cambio relevante en las características farmacocinéticas después del tratamiento prolongado.

En un ensayo internacional en el que participaron 41 laboratorios clínicos, el rendimiento de Iblías en ensayos de FVIII:C se evaluó y comparó con el de un producto de rFVIII de longitud completa comercializado. Se obtuvieron resultados concordantes para ambos productos. El FVIII:C de Iblías se puede medir en plasma mediante un ensayo de coagulación de una etapa, así como con un ensayo cromogénico, utilizando los métodos habituales del laboratorio.

El análisis de los valores de recuperación *incrementales* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado una mediana de incremento mayor del 2 % (> 2 UI/dl) por UI/kg de peso corporal para Iblías. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano. No hubo cambios relevantes a lo largo del periodo de tratamiento de 6-12 meses.

Tabla 5: Resultado de recuperación incrementales en fase III

Participantes en el ensayo	N = 115
Resultados del ensayo cromogénico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultados de ensayo de una etapa Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan un riesgo especial para los seres humanos, sobre la base de la farmacología de seguridad, genotoxicidad *in vitro*, y estudios de toxicidad a dosis repetidas a corto plazo. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad a dosis repetidas de más de 5 días de duración, estudios de toxicidad para la reproducción ni estudios de carcinogénesis. Dichos estudios no se consideran importantes, debido a la producción de anticuerpos contra las proteínas heterólogas humanas en animales. (Además, el FVIII es una proteína intrínseca y no se tiene constancia que cause ningún efecto sobre la reproducción o la carcinogénesis.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa

Histidina

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Polisorbato 80

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo de perfusión suministrado, ya que se pueden producir fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses

La estabilidad química y física en uso después de la reconstitución se ha demostrado durante 3 horas a temperatura ambiente.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez total de 30 meses, el medicamento envasado en el embalaje exterior se puede conservar a una temperatura de hasta 25°C durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Iblias contiene:

- un vial con el polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris y un sello de aluminio)
- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1 de 6 ml, transparente, con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris y un sello de aluminio)
- un envase adicional con:
 - filtro de transferencia 20/20 [Mix2Vial]
 - un equipo para punción venosa
 - una jeringa desechable de 5 ml
 - dos gasas impregnadas con alcohol para un solo uso

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Iblias contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

El polvo de Iblías se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml o 5,0 ml de agua para preparaciones inyectables) usando el filtro de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Iblías si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a través del filtro de transferencia estéril a la jeringa desechable estéril (ambos incluidos). Iblías se debe reconstituir y administrar con los componentes (adaptador del vial, vial con agua para preparaciones inyectables, jeringa desechable, equipo para punción venosa) suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue usando el adaptador del vial.

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
EE.UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de realizar medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio de eficacia posautorización: Con el fin de investigar la seguridad y eficacia de Iblias en pacientes no tratados previamente, el titular de la Autorización de Comercialización debe presentar los resultados del estudio en curso “13400 - Leopold Kids Part B”.	12/2018
Estudio de eficacia posautorización: Con el fin de investigar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo de Iblias, el titular de la Autorización de Comercialización debe presentar los resultados del estudio en curso “13400 - Leopold Kids extension”.	12/2020

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iblias 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Un vial: 250 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 100 UI/ml).
Un vial: 500 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 200 UI/ml).
Un vial: 1000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).
Un vial: 2000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).
Un vial: 3000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 600 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, histidina, glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo. 1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables.

Un envase con el dispositivo que contiene:

- filtro de transferencia 20/20 [Mix2Vial]
- un equipo para punción venosa
- una jeringa desechable de 5 ml
- dos gasas impregnadas con alcohol para un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa. Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva hasta 25°C):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25 °C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iblias250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Iblias 250 UI polvo para solución inyectable
Iblias 500 UI polvo para solución inyectable
Iblias 1000 UI polvo para solución inyectable
Iblias 2000 UI polvo para solución inyectable
Iblias 3000 UI polvo para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa)
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 UI (de octocog alfa) (una vez reconstituido: 100 UI/ml).
500 UI (de octocog alfa) (una vez reconstituido: 200 UI/ml).
1000 UI (de octocog alfa) (una vez reconstituido: 400 UI/ml).
2000 UI (de octocog alfa) (una vez reconstituido: 400 UI/ml).
3000 UI (de octocog alfa) (una vez reconstituido: 600 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml [para la reconstitución de las presentaciones de 250/500/1000 UI]

5 ml [para la reconstitución de las presentaciones de 2000/3000 UI]

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Iblias 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Iblias 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación humano de origen recombinante (octocog alfa)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Iblias y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Iblias
3. Cómo usar Iblias
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Iblias
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Iblias y para qué se utiliza

Iblias es un medicamento que contiene el principio activo factor VIII de la coagulación humano recombinante, también conocido como octocog alfa. Iblias se prepara con tecnología recombinante sin adición de ningún componente de origen humano o animal en el proceso de fabricación. El factor VIII es una proteína que se encuentra de forma natural en la sangre y ayuda a que coagule.

Iblias se utiliza para el tratamiento y la prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Iblias

No use Iblias

- si es alérgico a octocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2).
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

No use Iblias si cumple cualquiera de los puntos anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Iblias y consulte a su médico o farmacéutico si:

- experimenta opresión en el pecho, mareo (incluso cuando se levanta de estar sentado o tumbado), ronchas, erupción cutánea con picor (urticaria), sibilancias (silbidos al respirar), o sensación de mareo o desmayo. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica repentina

grave rara (una reacción anafiláctica) a Iblías. Si esto ocurre, **interrumpa** inmediatamente la **administración del medicamento** y pida asistencia médica.

- la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de Iblías. La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con Iblías, consulte a su médico inmediatamente. ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII a otro producto diferente. Si cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca
- va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) para la administración de Iblías. Puede tener riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Uso de Iblías con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Niños y adolescentes

Las advertencias y precauciones enumeradas son de aplicación a pacientes de todas las edades, adultos y niños.

Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia sobre el uso de productos con factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia, dado que la hemofilia A se presenta en raras ocasiones en mujeres. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No es probable que Iblías afecte a la fertilidad de los pacientes de sexo masculino ni femenino, ya que el principio activo aparece de forma natural en el organismo.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareo u otros síntomas que afecte su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzca ni utilice máquinas hasta que remita el efecto.

Iblías contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Iblías, anote el nombre y el número de lote del producto.

3. Cómo usar Iblías

El tratamiento con Iblías se iniciará por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tratamiento del sangrado

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. El médico debe ajustar siempre la dosis y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. La cantidad de Iblías que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores, tales como:

- su peso
- la gravedad de su hemofilia
- la localización y gravedad del sangrado
- si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos
- el nivel requerido de factor VIII.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Iblías para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, inyectada dos o tres veces por semana. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Uso en niños y adolescentes

Iblías se puede usar en niños de todas las edades. En niños menores de 12 años pueden ser necesarias dosis más altas o inyecciones más frecuentes.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una dosis superior de Iblías para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento.

Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de Iblías que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento. Generalmente, el tratamiento para la hemofilia con Iblías será necesario de por vida.

Cómo se administra Iblías

Este medicamento se debe administrar únicamente inyectándolo en una vena durante 2-5 minutos dependiendo del volumen total y de su grado de bienestar y se debe usar en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

Cómo se prepara Iblías para la administración

Utilice únicamente los elementos incluidos en el envase para este medicamento. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. **La filtración se realiza** usando el adaptador Mix2Vial.

Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No utilice soluciones si observa partículas o si la solución está turbia. Siga estrictamente las instrucciones de administración que le dé su médico y utilice las instrucciones **detalladas de reconstitución y administración recogidas al final de este prospecto.**

Si usa más Iblías del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Iblías del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Iblías

- Administre inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- **No** use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Iblías

No deje de usar Iblías sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones alérgicas** o shock anafiláctico (una reacción alérgica grave poco frecuente afectando la presión sanguínea y la respiración). Si ocurren reacciones alérgicas o anafilácticas, **interrumpa la inyección o infusión inmediatamente y hable en seguida con su médico**. Alguno de los siguientes síntomas **durante la inyección o perfusión** pueden ser un signo precoz de reacciones alérgicas o anafilácticas:

- opresión en el pecho o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náuseas

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con poca frecuencia (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, el medicamento que toma puede dejar de funcionar correctamente y usted puede sufrir un sangrado persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente.

Otros posibles efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- aumento de tamaño de los nódulos linfáticos (hinchazón debajo de la piel del cuello, axila o ingle)
- palpitaciones (sensación de que el corazón late fuerte, rápida o irregularmente)
- latido cardíaco acelerado
- dolor o malestar estomacal
- indigestión
- fiebre
- dolor o malestar torácicos
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p. ej., sangrado debajo de la piel, picor fuerte, hinchazón, sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)
- dolor de cabeza
- mareo
- dificultad para conciliar el sueño
- sarpullido con o sin picor

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave
- disgeusia (alteración del gusto)
- urticaria (reacción cutáneas con picor)
- sofoco (enrojecimiento de la cara)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Iblías

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.

Conservar el medicamento en el envase original para protegerlo de la luz.

Este medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25 °C) durante un periodo máximo de 12 meses, si lo mantiene en su envase original. Si conserva el medicamento a temperatura ambiente, caduca después de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos **no** se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iblías

Polvo:

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa). Cada vial de Iblías contiene 250, 500, 1000, 2000 ó 3000 UI de octocog alfa.

Los **demás** componentes son sacarosa, histidina, glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio y polisorbato 80 (*ver el final de la sección 2*).

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Iblias se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente.

Los componentes necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de este medicamento.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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



Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA }

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Instrucciones detalladas de reconstitución y administración de Iblis utilizando el adaptador

Mix2Vial:

1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada.	
2. Caliente ambos viales sin abrir con sus manos a una temperatura agradable (no superar 37 °C).	
3. Asegúrese de retirar las cápsulas abatibles de los viales del producto y del disolvente y de tratar los tapones con una solución antiséptica, y de dejarlos que se sequen antes de abrir el envase del Mix2Vial.	
4. Abra el envase de Mix2Vial levantando la tapa completamente. ¡No saque el Mix2Vial del envase blíster!	
5. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujete bien el vial. Tome el Mix2Vial junto con el envase blíster y presione la punta del extremo azul del adaptador hasta abajo atravesando el tapón del vial del disolvente.	
6. Retire cuidadosamente el envase blíster del juego Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de sacar solamente el envase blíster y no el juego Mix2Vial.	
7. Coloque el vial del medicamento sobre una superficie plana y limpia. Invierta el vial del disolvente con el juego Mix2Vial acoplado y presione la punta del extremo transparente del adaptador hasta abajo atravesando el tapón del vial del medicamento. El disolvente fluirá automáticamente dentro del vial del medicamento.	
8. Sujete con una mano el lado del medicamento del juego Mix2Vial y con la otra el lado del disolvente y desenrosque con cuidado el juego girando en sentido antihorario hasta que se separen en dos partes. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.	
9. Gire suavemente el vial del medicamento con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite. Antes de la administración, inspeccione visualmente la disolución para ver si presenta partículas o un cambio de color. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.	
10. Introduzca aire en una jeringa vacía estéril. Con el vial del medicamento en posición vertical, enrosque la jeringa a la conexión Luer Lock del Mix2Vial girando en el sentido horario. Inyecte aire en el vial del medicamento.	

<p>11. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, ponga boca abajo el sistema y transfiera la solución a la jeringa tirando lentamente del émbolo hacia atrás.</p>	
<p>12. Una vez transferida la solución a la jeringa, sujete firmemente el cilindro de la jeringa (con el émbolo de la jeringa mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscándolo en el sentido antihorario. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en la jeringa.</p>	
<p>13. Aplique un torniquete.</p>	
<p>14. Determine el punto de inyección y desinfecte la piel con una gasa impregnada en alcohol.</p>	
<p>15. Practique la punción venosa y fije el equipo de punción venosa con una tira adhesiva.</p>	
<p>16. Deje que la sangre refluya hasta el extremo abierto del equipo de punción venosa y después acople la jeringa con la solución. Asegúrese que no entra sangre en la jeringa.</p>	
<p>17. Retire el torniquete.</p>	
<p>18. Inyecte la solución en la vena durante 2 a 5 minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La rapidez de la administración se debe basar en su comodidad, y no debe ser mayor de 2 ml por minuto.</p>	
<p>19. Si se necesita administrar una dosis adicional, use una nueva jeringa con el producto reconstituido como se describe más arriba.</p>	
<p>20. Si no se precisan más dosis, retire el equipo de punción venosa y la jeringa. Aplique una gasa y presione durante unos 2 minutos sobre la zona de inyección, manteniendo el brazo extendido. Finalmente, aplique un pequeño vendaje de presión sobre la herida y considere si es necesario colocar una tira adhesiva.</p>	

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El tratamiento de la hemofilia congénita se basa actualmente en el tratamiento de reposición profiláctico o a demanda con factor VIII (FVIII) de la coagulación. El tratamiento de reposición con FVIII puede clasificarse a grandes rasgos en dos clases generales de productos: FVIII derivado del plasma (FVIII_{dp}) y FVIII recombinante (FVIII_r). En la Unión Europea está autorizada una amplia gama de productos con FVIII_{dp} y FVIII_r.

Una importante complicación del tratamiento con FVIII es la aparición de aloanticuerpos IgG (inhibidores) que neutralizan la actividad del FVIII, lo que provoca la pérdida de control sobre las hemorragias. El tratamiento de los pacientes que han desarrollado inhibidores exige un cuidadoso control individual, ya que estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento.

El tratamiento con FVIII_{dp} y con FVIII_r puede provocar el desarrollo de inhibidores (analizados con el método de Nimega del análisis de Bethesda; valores de $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) para un «título bajo» de inhibidores y > 5 UB para un «título alto» de inhibidores).

El desarrollo de inhibidores en los pacientes con hemofilia A que reciben productos con FVIII se observa principalmente en los pacientes no tratados previamente (PNTP) o en los pacientes tratados mínimamente (PTM) que se encuentran todavía en los 50 primeros días de exposición (DE) al tratamiento. La presencia de inhibidores es menos probable en los pacientes tratados previamente (PTP).

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de inhibidores pueden agruparse en factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el tratamiento.

- Los factores de riesgo relacionados con el paciente son el tipo de mutación del gen F8, la gravedad de la hemofilia, la etnia, los antecedentes familiares de desarrollo de inhibidores y, posiblemente, la constitución de HLA-DR (antígeno leucocitario humano-relacionado con el antígeno D).
- Los factores relacionados con el tratamiento incluyen la intensidad de la exposición, el número de días de exposición (DE), el tratamiento a demanda que supone un mayor riesgo que la profilaxis, sobre todo cuando existen señales de peligro, como traumatismo o cirugía, y el riesgo aumenta también con la aplicación del primer tratamiento en la juventud.

Todavía no se sabe a ciencia cierta si existen diferencias importantes en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los diferentes tipos de productos de reposición de FVIII. Es biológicamente verosímil que existan diferencias entre los productos de cada clase de FVIII y, por consiguiente, que el riesgo sea distinto entre los diferentes productos. La clase de FVIII_{dp} está formada por productos con o sin factor de von Willebrand (FVW), y los que contienen FVW presentan diferentes cantidades de FVW. Algunos estudios experimentales han sugerido que el FVW puede ser útil al proteger los epítomos del FVIII del reconocimiento por las células presentadoras de antígenos, lo que reduce la inmunogenia, aunque esto sigue siendo teórico. El FVIII_r no contiene FVW, pero existe una heterogeneidad importante dentro de la clase de FVIII_r debido, por ejemplo, a los diferentes procesos de fabricación empleados, ya que durante los últimos 20 años se han elaborado una enorme variedad de productos de diferentes fabricantes. Estos procesos de fabricación diferentes (incluidas las diferentes líneas celulares utilizadas para fabricar los productos de FVIII_r) pueden, teóricamente, dar lugar a a inmunogenias diferenciadas.

En mayo de 2016, se publicó en el *New England Journal of Medicine* un ensayo abierto, aleatorizado y controlado en el que se abordó la incidencia de los inhibidores entre las dos clases de productos (FVIII_{dp} frente a FVIII_r)¹. Este ensayo, conocido como el estudio SIPPET (*Survey of Inhibitors in*

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)

Plasma-Product Exposed Toddlers, Estudio de inhibidores en niños pequeños expuestos a derivados del plasma), se llevó a cabo para evaluar el riesgo relativo de inhibidores en pacientes tratados con FVIII_{dp} en comparación con FVIII_r. El estudio constató que los pacientes tratados con productos de FVIII_r tenían una incidencia de todos los inhibidores un 87 % superior a la de los tratados con FVIII_{dp} (que contenía FVW) (razón de riesgos instantáneos, 1,87; IC del 95 %, de 1,17 a 2,96).

El 6 de julio de 2016, el Paul-Ehrlich-Institut de Alemania inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE motivado por los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la posible influencia de los resultados del estudio SIPPET en las autorizaciones de comercialización de los productos de FVIII afectados y emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar estas autorizaciones y sobre si debían aplicarse medidas de minimización de los riesgos. El procedimiento de arbitraje se centra en el riesgo de desarrollo de inhibidores en los PNTP.

Tras la reciente publicación sobre el estudio SIPPET, se solicitó a los TAC que evaluaran las posibles consecuencias de los resultados de este estudio y otros datos de seguridad relevantes sobre el desarrollo de inhibidores en los PNTP para la autorización de comercialización de su producto con FVIII y que tuvieran en cuenta las medidas de minimización de riesgos.

Asimismo, se invitó a los autores principales del estudio SIPPET a que respondieran a una lista de preguntas acerca de los métodos y los resultados del estudio y a que presentaran sus conclusiones en la reunión plenaria del PRAC de febrero de 2017. El PRAC también tuvo en cuenta la información presentada por los autores principales del estudio SIPPET durante el procedimiento de arbitraje para llegar a su conclusión.

Discusión clínica

Estudios observacionales publicados

Las respuestas de los TAC hicieron referencia a una serie de estudios observacionales publicados (CANAL, RODIN, FranceCoag y UKHCDO, entre otros) con los que se había intentado evaluar cualquier riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre las clases de FVIII_{dp} y FVIII_r, así como cualquier riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre productos dentro de la misma clase de FVIII_r.

Estos estudios han proporcionado resultados diferentes y adolecen de las limitaciones propias de los estudios observacionales y, en especial, de posibles sesgos en su selección. El riesgo de desarrollo de inhibidores es multifactorial (aparte de cualquier supuesto riesgo específico del producto) y estos estudios no siempre han sido capaces de recabar información sobre covariables de interés y ajustar los análisis en consecuencia; la confusión residual es inevitablemente una incertidumbre importante. Además, a lo largo del tiempo se han producido cambios en el proceso de fabricación de los productos individuales y cambios en los regímenes de tratamiento entre los centros, de modo que no siempre resulta posible hacer comparaciones directas entre los productos. Estos factores dificultan el control de estos estudios y la interpretación de los resultados.

En el estudio CANAL² no se hallaron indicios de una diferencia entre clases, ni siquiera entre los productos de FVIII_{dp} que contenían cantidades considerables de factor de von Willebrand; en el caso de los inhibidores de «interés clínico», la razón de riesgos instantáneos ajustada fue de 0,7 (IC del 95 %, 0,4-1,1) y en el caso de los títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB), de 0,8 (IC del 95 %, 0,4-1,3).

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

En el estudio RODIN/Pednet³ tampoco se hallaron indicios de una diferencia entre clases, ni siquiera entre todos los FVIIIIdp y todos los FVIIIr; en el caso de los inhibidores de «interés clínico», la razón de riesgos instantáneos ajustada fue de 0,96 (IC del 95 %, 0,62-1,49) y en el caso de los títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB), de 0,95 (IC del 95 %, 0,56-1,61). Sin embargo, el estudio encontró indicios de un aumento del riesgo de inhibidores (todos y título alto) con el FVIIIr de la segunda generación octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) en comparación con el FVIIIr de la tercera generación octocog alfa (que se basó únicamente en los datos sobre Advate).

Al igual que el estudio RODIN/Pednet, el UKHCDO encontró un riesgo significativamente mayor de inhibidores (todos y título alto) con Kogenate FS/Helixate NexGen (FVIIIr de la segunda generación) en comparación con Advate (FVIIIr de la tercera generación). No obstante, los resultados dejaron de ser significativos cuando se excluyó a los pacientes del Reino Unido (también incluidos en el estudio RODIN/Pednet). También hubo indicios de un mayor riesgo con Refacto AF (otro FVIIIr de la tercera generación) en comparación con Advate, pero solo para el desarrollo de inhibidores totales. Como sucedió en el estudio UKHCDO, el estudio FranceCoag tampoco encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo con ningún producto de FVIIIr frente a Advate cuando se excluyó a los pacientes franceses (también incluidos en el estudio RODIN/Pednet).

Antes del procedimiento de arbitraje actual, se señaló que el PRAC ya había tenido en cuenta las implicaciones de los estudios RODIN/Pednet, UKHCDO y FranceCoag para las autorizaciones de comercialización de los productos con FVIII en la UE. En 2013, el PRAC había llegado a la conclusión de que los resultados del RODIN/Pednet no eran lo suficientemente sólidos como para respaldar la conclusión de que Kogenate FS/Helixate NexGen estaba asociado a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores del factor VIII en comparación con otros productos. En 2016, el PRAC había valorado los resultados del metanálisis de los tres estudios (RODIN/Pednet, UKHCDO y FranceCoag) y había concluido una vez más que los datos disponibles en esos momentos no confirmaban que Kogenate Bayer/Helixate NexGen estuviera asociado a un mayor riesgo de inhibidores del factor VIII que otros productos con factor VIII recombinante en PNTP.

Estudios patrocinados por TAC

Los TAC presentaron un análisis del desarrollo de títulos bajos y títulos altos de inhibidores en PNTP con hemofilia A grave (FVIII < 1 %) a partir de todos los ensayos clínicos y estudios observacionales realizados con sus productos, junto con una discusión crítica de las limitaciones de estos estudios.

Los datos procedían de una enorme variedad de estudios heterogéneos con diferentes productos a lo largo del tiempo. Muchos eran estudios pequeños y no estaban diseñados específicamente para evaluar el riesgo de inhibidores en PNTP con hemofilia A grave. La mayoría de los estudios eran de un solo grupo y los datos no permiten realizar análisis comparativos (ya sea entre FVIIIIdp y FVIIIr como comparación de clases o dentro de la clase de FVIIIr). No obstante, las estimaciones generales de las tasas de inhibidores obtenidas en estos estudios de productos concretos coinciden en general con los resultados de los grandes estudios observacionales.

En los estudios más amplios y relevantes de productos con FVIIIIdp, las tasas de inhibidores observadas (a menudo no se especificaba si eran títulos altos o bajos) variaron entre el 3,5 y el 33 %, y la mayoría eran del 10-25 %. Sin embargo, en muchos casos los datos sobre los métodos, las poblaciones de pacientes y la naturaleza de los inhibidores eran insuficientes para evaluar la información en el contexto de los datos publicados más recientes. Se dispone de información más actual y relevante sobre la mayoría de los productos con FVIIIr en PNTP procedente de ensayos clínicos. Las tasas de inhibidores en estos estudios están comprendidas entre el 15 y el 38 % para

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>

todos los inhibidores y entre el 9 y el 22,6 % para los títulos altos, es decir, están en la categoría de «muy frecuentes».

El PRAC también tuvo en cuenta los resultados intermedios presentados por los TAC de los estudios en curso realizados por CSL (CRD019_5001) y Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).

Además, el PRAC examinó los ensayos clínicos y la bibliografía científica sobre los inhibidores *de novo* en PTP. El análisis demostró que la frecuencia de desarrollo de inhibidores es mucho menor en los PTP que en los PNTP. Los datos disponibles demostraron que en muchos estudios, incluido el registro EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), la frecuencia pudo clasificarse como «poco frecuente».

El estudio SIPPET

El estudio SIPPET fue un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y multinacional en el que se investigó la incidencia de aloanticuerpos neutralizantes en pacientes con hemofilia A congénita grave (concentración plasmática de FVIII < 1 %) con el uso de concentrados de FVIII_{dp} o FVIII_r. Se incluyeron pacientes aptos (< 6 años, varones, hemofilia A grave, ausencia de tratamiento previo con concentrados de FVIII o solo tratamiento mínimo con hemoderivados) de 42 centros. Los criterios de valoración principales y secundarios evaluados en el estudio fueron la incidencia de todos los inhibidores ($\geq 0,4$ UB/ml) y la incidencia de títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB/ml), respectivamente.

Setenta y seis pacientes desarrollaron inhibidores, 50 de los cuales tenían títulos altos (≥ 5 UB). Aparecieron inhibidores en 29 de los 125 pacientes tratados con FVIII_{dp} (20 pacientes con títulos altos) y en 47 de los 126 tratados con FVIII_r (30 pacientes con títulos altos). La incidencia acumulada de todos los inhibidores fue del 26,8 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % de 18,4 a 35,2) con FVIII_{dp} y del 44,5 % (IC del 95 % de 34,7 a 54,3) con FVIII_r; la incidencia acumulada de títulos altos de inhibidores fue del 18,6 % (IC del 95 % de 11,2 a 26,0) y del 28,4 % (IC del 95 % de 19,6 a 37,2), respectivamente. En modelos de regresión de Cox para el criterio de valoración principal de todos los inhibidores, el FVIII_r se asoció a una incidencia superior en un 87 % a la del FVIII_{dp} (razón de riesgos instantáneos, 1,87; IC del 95 % de 1,17 a 2,96). Esta asociación se observó sistemáticamente en el análisis multifactorial. En cuanto a los títulos altos de inhibidores, la razón de riesgos instantáneos fue de 1,69 (IC del 95 % de 0,96 a 2,98).

Reunión del grupo de expertos ad hoc

El PRAC tuvo en cuenta las opiniones expresadas por los expertos durante una reunión *ad hoc*. El grupo de expertos opinó que se habían tenido en cuenta las fuentes de datos disponibles relevantes. El grupo de expertos indicó que se necesitan más datos para determinar si existen diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de desarrollo de inhibidores entre los diferentes productos de factor VIII y que, en principio, estos datos deberían obtenerse por separado para cada producto, ya que será difícil generalizar el grado de inmunogenia entre las clases de productos (es decir, recombinantes frente a derivados del plasma).

Los expertos también coincidieron en que el grado de inmunogenia de los diferentes productos estaba descrito suficientemente en conjunto y que las modificaciones de la ficha técnica propuestas por el

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.

PRAC subrayaban la importancia clínica del desarrollo de inhibidores (en concreto, de títulos bajos en comparación con títulos altos), así como la frecuencia de «muy frecuentes» en los PNTP y de «poco frecuentes» en los PTP. Los expertos también propusieron estudios que pudieran caracterizar con mayor detalle las propiedades inmunógenas de los medicamentos con factor VIII (p. ej., estudios observacionales mecanísticos).

Discusión

El PRAC consideró que, al tratarse de un ensayo aleatorizado prospectivo, el estudio SIPPET evitaba muchas de las limitaciones de los estudios observacionales y basados en registros que se habían realizado hasta entonces para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores en PNTP. Sin embargo, el PRAC considera que existen incertidumbres en cuanto a los resultados del estudio SIPPET que no permiten concluir que existe un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en los PNTP estudiados en este ensayo clínico tratados con productos de FVIIIr en comparación con FVIII_{dp}, como se detalla a continuación:

- El análisis del estudio SIPPET no permite extraer conclusiones específicas para cada producto, ya que se refiere únicamente a un pequeño número de productos determinados con FVIII. El estudio no se diseñó y no tenía potencia suficiente para generar suficientes datos específicos de cada producto y, por tanto, no fue posible extraer conclusiones sobre el riesgo de desarrollo de inhibidores con cada producto. En concreto, solo 13 pacientes (10 % del grupo tratado con FVIII) recibieron un producto con FVIIIr de tercera generación. Sin embargo, a pesar de no disponerse de datos sólidos que respalden la existencia de riesgos diferenciales entre los productos con FVIIIr, no se pueden descartar estos riesgos, ya que se trata de una clase de productos heterogénea con diferencias en su composición y formulaciones. Por consiguiente, existe un alto grado de incertidumbre en torno a la extrapolación de los resultados del SIPPET a toda la clase de FVIIIr, en especial, a los productos de FVIIIr autorizados más recientemente que no se incluyeron en el ensayo SIPPET.
- El estudio SIPPET adolece de limitaciones metodológicas, y existen dudas concretas acerca de si el proceso de aleatorización (bloques de 2) pudo haber introducido un sesgo de selección en el estudio.
- También se observaron desviaciones del protocolo final y del plan de análisis estadístico. Las dudas estadísticas incluyen el hecho de que no se ha publicado ningún análisis principal predefinido y el hecho de que el estudio se detuviera de forma prematura tras la publicación del estudio RODIN, cuyos resultados indicaban que Kogenate FS podría asociarse a un mayor riesgo de formación de inhibidores. Aunque esto no pudo ser evitado, la finalización prematura de un ensayo abierto suscita la posibilidad de un sesgo introducido por los investigadores y la inflación de la probabilidad de detectar un efecto que no está presente.
- Las pautas de tratamiento en la UE difieren de las utilizadas en el estudio SIPPET. Por este motivo, se pone en duda el interés para la práctica clínica en la UE (y, por tanto, para los productos sujetos a este procedimiento). No se sabe a ciencia cierta si los resultados del estudio SIPPET pueden extrapolarse al riesgo de inhibidores en los PNTP en la práctica clínica actual en la UE, ya que la modalidad de tratamiento y la intensidad fueron supuestos factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores en estudios anteriores. Cabe señalar que los RCP de la UE no incluyen la profilaxis modificada (como se define en el estudio SIPPET) como posología autorizada, y no está claro el efecto que puede tener el desequilibrio aparente en las otras combinaciones de modalidades de tratamiento no especificadas sobre los resultados del SIPPET. Por consiguiente, sigue sin conocerse si el mismo riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores observado en el estudio SIPPET sería aparente en las poblaciones de pacientes tratadas según la asistencia habitual en otros países en los que la modalidad de

tratamiento (es decir, profilaxis primaria) es diferente de la empleada en el estudio. Los puntos de clarificación adicionales presentados por los autores del SIPPET no disipan totalmente esta incertidumbre.

Tras examinar los resultados del estudio SIPPET mencionados anteriormente, la bibliografía científica publicada y toda la información presentada por los TAC, así como las opiniones de los expertos vertidas en la reunión de expertos *ad hoc*, el PRAC ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El desarrollo de inhibidores es un riesgo identificado con los productos con FVIII_{dp} y FVIII_r. Aunque los estudios clínicos de algunos productos concretos han identificado un número limitado de casos de desarrollo de inhibidores, en general, se trataba de estudios pequeños con limitaciones metodológicas o de estudios que no tenían un diseño adecuado para evaluar este riesgo.
- Los productos con FVIII son heterogéneos y no se puede descartar la verosimilitud de que existan tasas diferentes de desarrollo de inhibidores entre cada producto.
- Los diferentes estudios han identificado que el desarrollo de inhibidores es muy variable entre los productos, pero es dudoso que puedan hacerse comparaciones directas entre los resultados de los estudios debido a la diversidad de los métodos y de las poblaciones de pacientes con el tiempo.
- El estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en productos (algunos de ellos autorizados más recientemente) que no se incluyeron en esos estudios.
- Por último, el PRAC señaló que, hasta el momento, la mayoría de los estudios que evaluaron el riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre las clases de productos con FVIII adolecen de una diversidad de limitaciones metodológicas potenciales y, basándose en los datos disponibles, consideró que no había pruebas claras y constantes que indicasen diferencias en el riesgo relativo entre las clases de productos con FVIII. En concreto, los resultados del estudio SIPPET, así como los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas del TAC, no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIII_r y FVIII_{dp}.

Por todo lo expuesto, el PRAC recomendó las siguientes modificaciones de las secciones 4.4, 4.8 y 5.1 del RCP y de las secciones 2 y 4 del prospecto de los productos con FVIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (carencia congénita de factor VIII), detalladas a continuación:

- La sección 4.4 de la ficha técnica debe modificarse para incluir una advertencia sobre la importancia clínica que tiene la vigilancia de los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del FVIII (en especial, advertencia sobre las consecuencias clínicas de títulos bajos, en comparación con títulos altos, de inhibidores).
- Con respecto a las secciones 4.8 y 5.1 del RCP, el PRAC indicó que varios productos con FVIII incluyen actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores con cada producto concreto. Los datos científicos indican que todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, por lo que se deberían eliminar estas declaraciones. Los datos disponibles respaldan que la frecuencia de desarrollo de inhibidores de FVIII se encuentra en la categoría de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP; por tanto, el

PRAC recomienda que los RCP reflejen estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario. En el caso de los productos cuya ficha técnica contenga la siguiente declaración relativa a los PNTP en la sección 4.2: «*Pacientes no tratados previamente. Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de {nombre (de fantasía)} en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.* »), no se debe aplicar la frecuencia anterior en los PNTP. En cuanto a la sección 5.1, deben eliminarse todas las referencias a los estudios sobre el desarrollo de inhibidores en PNTP y en PTP, salvo que los estudios se realizaran de conformidad con un plan de investigación pediátrica o que proporcionen pruebas contundentes de que la frecuencia de inhibidores es inferior a «*muy frecuente*» en los PNTP o es diferente de «*poco frecuente*» en los PTP (como se establece en los anexos del informe de evaluación del PRAC).

Además de la evaluación de la totalidad de las respuestas presentadas por el TAC en relación con susoctocog alfa (Obizur), el PRAC considera que el resultado de este procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 no se aplica a este producto, a la vista de la indicación de Obizur (hemofilia A adquirida debido a anticuerpos inhibidores del FVIII endógeno) y a la población destinataria diferente.

Relación riesgo/beneficio

Tras examinar los datos actuales del estudio SIPPET, los datos de los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas de los TAC y las opiniones vertidas por los expertos que participaron en la reunión de expertos *ad hoc*, el PRAC aceptó que las pruebas actuales no proporcionan pruebas claras y uniformes que demuestren diferencias estadística y clínicamente significativas en el riesgo de inhibidores entre los productos con FVIIIr y FVIII dp. No es posible extraer conclusiones acerca del papel del FVW en la protección frente al desarrollo de inhibidores.

Teniendo en cuenta que estos productos son heterogéneos, esto no impide que algunos productos concretos se asocien a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en estudios de PNTP en curso o futuros.

Los estudios individuales han identificado una gran variedad de frecuencias de inhibidores en los PNTP entre los productos, y el estudio SIPPET no se diseñó para diferenciar entre los distintos productos de cada clase. Debido a las grandes diferencias en los métodos de estudio y en las poblaciones de pacientes que se han estudiado a lo largo del tiempo, y a los resultados irregulares entre los estudios, el PRAC señaló que la totalidad de las pruebas no respaldan la conclusión de que los medicamentos con factor VIII recombinante, como clase, tengan un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores que la clase de medicamentos derivados del plasma.

Por otra parte, el PRAC advirtió que la información sobre el producto de varios medicamentos con FVIII contiene actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores con cada producto concreto. Según las pruebas existentes, todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, en la categoría de frecuencia de «*muy frecuente*» en los PNTP y de «*poco frecuente*» en los PTP, por lo que el PRAC recomienda que los RCP reflejen estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario.

Por los motivos anteriores, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de los productos con factor VIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (carencia congénita de factor VIII) sigue siendo favorable, siempre que se apliquen los cambios acordados en la información sobre el producto (secciones 4.4, 4.8 y 5.1 del RCP).

Procedimiento de revisión

Tras la adopción de la recomendación del PRAC durante su reunión de mayo de 2017, el TAC LFB Biomedicaments expresó su desacuerdo con la recomendación inicial del PRAC.

Dados los motivos detallados expuestos por el TAC, el PRAC llevó a cabo una nueva evaluación de los datos disponibles en el contexto de la revisión.

Comentarios del PRAC sobre los motivos de la revisión

El estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en los productos (algunos de ellos autorizados más recientemente) que no se incluyeron en esos estudios. Los resultados del estudio SIPPET y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIII dp.

En general, el PRAC mantiene sus conclusiones de que la información normalizada sobre la frecuencia para los productos con FVIII en PNTP y PTP debe reflejarse en la sección 4.8 del RCP, salvo que se demuestre otra frecuencia para un medicamento concreto en estudios clínicos sólidos, cuyos resultados se resumirían en la sección 5.1.

Consulta a expertos

El PRAC consultó a una reunión de expertos *ad hoc* acerca de algunos de los aspectos que formaban parte de los motivos detallados presentados por LFB Biomedicaments.

El líneas generales, el grupo de expertos respaldó las conclusiones iniciales del PRAC y se mostró de acuerdo en que la información sobre el producto propuesta contenía un nivel de información adecuado para comunicar debidamente el riesgo de desarrollo de inhibidores a los médicos prescriptores y a los pacientes. No se recomendaron comunicaciones adicionales sobre factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores al margen de la información sobre el producto ni medidas de minimización de riesgos adicionales.

El grupo también convino en que no debían incluirse en el RCP datos específicos sobre la frecuencia de inhibidores con cada producto, ya que los estudios disponibles no tienen potencia suficiente para extraer conclusiones precisas sobre la frecuencia absoluta para cada producto ni sobre la frecuencia relativa de inhibidores entre los productos.

Los expertos subrayaron que debe alentarse la colaboración entre el mundo académica, la industria y los organismos reguladores para recopilar datos armonizados mediante registros.

Conclusiones del PRAC

En conclusión, tras la evaluación inicial y el procedimiento de revisión, el PRAC mantiene su conclusión de que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano sigue siendo favorable, siempre que se introduzcan los cambios acordados en la información sobre el producto (secciones 4.4, 4.8 y 5.1 de la ficha técnica).

El PRAC adoptó una recomendación el 1 de septiembre de 2017 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, conforme al Artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, motivado por los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano (ver Anexo I y Anexo A).
- El PRAC tuvo en cuenta la totalidad de los datos presentados acerca del riesgo de desarrollo de inhibidores con las clases de productos con FVIII recombinante y derivado del plasma en pacientes no tratados previamente (PNTP). Esto incluye la bibliografía científica publicada (estudio SIPPET⁶), los datos generados en ensayos clínicos individuales y en una serie de estudios observacionales presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización, incluidos los datos obtenidos en grandes estudios de cohortes multicéntricos, los datos presentados por las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE, así como las respuestas proporcionadas por los autores del estudio SIPPET. El PRAC también examinó los motivos aducidos por LFB Biomedicaments en los que fundamentó su solicitud de revisión de la recomendación del PRAC y las opiniones de dos reuniones de expertos celebradas el 22 de febrero y el 3 de agosto de 2017.
- El PRAC señaló que el estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII en total. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en los productos que no se incluyeron en esos estudios.
- El PRAC también tuvo en cuenta que los estudios realizados hasta el momento adolecen de diversas limitaciones metodológicas y, en resumidas cuentas, no existen pruebas claras y uniformes basadas en los datos disponibles que sugieran diferencias en los riesgos relativos entre las clases de productos con FVIII. En concreto, los resultados del estudio SIPPET y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas del TAC, no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIII dp. Teniendo en cuenta que estos productos son heterogéneos, ello no impide que algunos productos concretos se asocien a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en estudios de PNTP en curso o futuros.
- El PRAC indicó que la eficacia y la seguridad de los productos con factor VIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A han quedado demostradas. Sobre la base de los datos disponibles, el PRAC consideró que está justificado actualizar la ficha técnica de los productos con FVIII: se debe modificar la sección 4.4 para incluir una advertencia sobre la importancia clínica de la vigilancia de los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del FVIII. Con respecto a las secciones 4.8 y 5.1, el PRAC indicó que varios productos con FVIII incluyen actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores para productos concretos. Los resultados de los estudios clínicos que no sean suficientemente sólidos (p. ej., adolecen de limitaciones metodológicas) no deberían reflejarse en la información sobre el producto de los medicamentos con FVIII. El PRAC recomendó modificar en consecuencia la información sobre el producto. Además, según las pruebas existentes, todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, en la categoría de frecuencia de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP, por lo que el PRAC recomendó que la información sobre el producto

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

de estos medicamentos refleje estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario.

Por consiguiente, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano sigue siendo favorable y recomendó que se modificasen los términos de las autorizaciones de comercialización.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.