

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iblias 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab nominaalselt 250/500/1000/2000/3000 RÜ-d inimese VIII hüübimisfaktorit.

- 1 ml Iblias 250 RÜ süstelahust sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 100 RÜ (250 RÜ/2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml Iblias 500 RÜ süstelahust sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 200 RÜ (500 RÜ/2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml Iblias 1000 RÜ süstelahust sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ (1000 RÜ/2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml Iblias 2000 RÜ süstelahust sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ (2000 RÜ/5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml Iblias 3000 RÜ süstelahust sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 600 RÜ (3000 RÜ/5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Potentsust (RÜ) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeense meetodiga. Iblias'e spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Alfaoktokog (täispikkuses rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor (rDNA) on puhastatud valk, milles on 2332 aminohapet. Seda toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hamstripoja neerurakkudest (BHK), kuhu on sisse viidud inimese VIII faktori geen. Iblias'e valmistamisel ei lisata rakkude kultiveerimisel, puhastamisel ega lõplikku ravimvormi ühtki inim- või loomset päritolu valku.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: tahke, valge kuni kergelt kollakas.

Lahusti: süstevesi, selge lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). Iblas't võib kasutada kõigis vanuserühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Ravimi annus ja asendusravi kestus sõltuvad VIII faktori puudulikkuse raskusastmest, verejooksu asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatav VIII faktori ühikute arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (suhe inimese plasma normväärtusesse) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumine rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Ravi vajadusel

VIII faktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, mille kohaselt VIII faktori üks rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra.

Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmist valemit:

Vajalik ühikute arv = kehakaal (kg) x VIII faktori soovitud tõus (% või RÜ/dl) x täheldatud taastumise pöördväärtus (st 2,0% paranemise korral 0,5).

Manustatav kogus ja manustamise sagedus peavad igal individuaalsel juhul alati lähtuma vajalikust kliinilisest efektiivsusest.

Järgnevalt loetletud hemorraagiade korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest (% normväärtusest) madalamale langeda. Järgmist tabelit saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuseepisoodide ja operatsioonide korral.

Tabel 1. Annustamisjuhised veritsusepisoodide ja operatsioonide korral

Hemorraagia raskus/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annustamise sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
<u>Hemorraagia</u> Algav hemartroos, veritsus lihases või suuõõnes	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt ühe päeva vältel, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, veritsus lihases või hematoom	30...60	Infusiooni korrata iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on möödunud.
Eluohtlikud hemorraagiad	60...100	Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni.
<u>Operatsioon</u> Väike operatsioon sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt ühe päeva vältel, kuni paranemiseni.
Suur operatsioon	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel, kuni haava piisava paranemiseni. Seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajaliseks veritsuste profülaktikaks tõsise A-hemofiilia korral on tavaannusteks noortel (vanuses ≥ 12) ja täiskasvanud patsientidel 20...40 RÜ Iblis'it kg kehakaalu kohta, kaks kuni kolm korda nädalas.

Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks lühem annustamisintervall või kõrgemate annuste kasutamine.

Eelnevat mitteravitud patsiendid

Iblis'e ohutus ja efektiivsus eelnevalt mitteravitud patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmeid on saadaval piiratud hulgal.

Lapsed

Lastel vanuses 0...12-eluaastat on läbi viidud ohutus- ja efektiivsusalaane uuring (vt lõik 5.1), andmed alla 1-aastaste laste kohta on piiratud.

Soovitavad profülaktilised annused on 20...50 RÜ/kg kaks korda nädalas, kolm korda nädalas või ülepäeviti, vastavalt individuaalsele vajadusele. Üle 12-aastaste laste soovituslikud annused on samad mis täiskasvanutel.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Iblis't tuleb süstida veenisiseselt, sõltuvalt süstitava lahuse kogumahust 2...5 minuti jooksul.

Manustamiskiirus tuleb valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus on 2 ml/min).

Enne manustamist teostatava ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhendid on toodud lõigus 6.6 ja pakendi infolehes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Iblias'e kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning võtta ühendust oma raviarstiga.

Patsiente tuleb informeerida ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, sh lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel on (juhul, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud) sama suur kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkinud VIII faktori kõrge taseme, eriti olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega patsientidel, võib neil põhjustada sama suure veresoone sulguse või müokardiinfarkti riski, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsientidel hinnata kardioloogilisi riskifaktoreid.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (*central venous access device*, CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistustega, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga. Neid tüsistusi ei ole seostatud ravimi endaga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile manustatakse Iblias't, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning selle partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partiid.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

Naatriumisisaldus

Tugevused 250/500/1000 RÜ

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab ravim 0,081 mmol naatriumi viaalis sisalduva lahuse kohta (vastab 1,86 mg-le viaali kohta). See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Tugevused 2000/3000 RÜ

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab ravim 0,156 mmol naatriumi viaalis sisalduva lahuse kohta (vastab 3,59 mg-le viaali kohta). See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) sisaldavate ravimite koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu VIII faktori kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad. Loomadel ei ole reproduktsiooniuringuid VIII faktoriga läbi viidud. Seetõttu tuleks raseduse ajal kasutada VIII faktorit vaid juhul, kui see on selgelt näidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas Iblias eritub rinnapiima. Eritumist loomadel ei ole uuritud. Seetõttu tuleks imetamise ajal kasutada VIII faktorit vaid juhul, kui see on selgelt näidustatud.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid loomadel ei ole Iblias'ega läbi viidud. Iblias'e toime inimese fertiilsusele ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes kindlaks tehtud. Kuna Iblias on endogeense VIII faktori asendusvalk, ei ole oodata kahjulikke toimeid fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kui patsientidel tekib pearinglus või teised keskendumist ja reaktsioonivõimet mõjutavad sümptomid, siis on neil soovitatav mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui need reaktsioonid on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täheldatud on ülitundlikkus- või allergiliste reaktsioonide (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinaid, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia,

iiiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine) tekkimist, mis võivad mõnedel juhtudel progresseeruda tõsiseks anafülaksiaks (sh šokk).

Võib esineda antikehade teket hiire või hamstri valgu vastu ja sellega seotud ülitundlikkusreaktsioone.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas Iblis'ega võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Kõrvaltoimete tabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid). Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimete esinemissagedused kliinilistes uuringutes

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia	sage
	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	aeg-ajalt (PTP)*
Südame häired	Palpitatsioon, siinustahhükardia	sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, düspepsia	sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, ebamugavustunne rindkeres, reaktsioonid süstekohal**	sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	sage
	Düsgeusia	aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus, lööve***, allergiline dermatiit	sage
	Urtikaaria	aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	aeg-ajalt

* esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid

** hõlmab süstekoha ekstravasatsiooni, hematoomi, valu infusiooni kohal, sügelust, turset

*** lööve, erütematoosne lööve, sügelev lööve

Lapsed

Lõppenud kliinilistes uuringutes, kus osales kokku 71 eelnevalt ravitud last, olid neil tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedused, tüübid ja raskusastmed sarnased täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisel esinenud sümptomitest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained: VIII hüübimisfaktor ATC-kood: B02BD02

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes oleva vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks, misjärel saab moodustuda verehüüve. A-hemofiilia on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest, põhjustades profuusset veritsust liigestes, lihastes või siseorganites kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Iblias ei sisalda von Willebrandi faktorit.

Farmakodünaamilised toimed

Hemofiiliat põdevatel inimestel on pikenenud aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT). aPPT määramine on konventsionaalne *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse kindlakstegemiseks. Ravi rekombinantse VIII faktoriga normaliseerib aPTT sarnaselt vereplasma poolt toodetud VIII faktorile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Verejooksu kontrollimine ja vältimine

Teostatud on kaks mitmekeskuselist avatud kontrollimata randomiseeritud risturingut eelnevalt ravitud raske A-hemofiiliaga (< 1%) patsientidel (täiskasvanud ja noorukid) ja üks mitmekeskuseline avatud kontrollimata uuring eelnevalt ravitud raske A-hemofiiliaga lastel (vanuses < 12 aastat).

Kliinilise uuringu programmi kaasati kokku 204 osalejat, 153 osalejat olid vanuses ≥ 12 aastat ja 51 osalejat vanuses < 12 aastat. 140 osalejat said ravi vähemalt 12 kuud, neist 55 osaleja ravimise mediaanaeg oli 24 kuud.

Tabel 3. Manustatud annused ja üldised ravivastuse saavutamise määrad (ainult profülaktilist ravi saanud patsiendid)

	Nooremad lapsed (0 < 6 aastat)	Vanemad lapsed (6 < 12 aastat)	Noorukid ja täiskasvanud vanuses 12...65 aastat			Kokku
			Uuring 1	Uuring 2 annustamine 2 x nädalas	Uuring 2 annustamine 3 x nädalas	
Uuringus osalenute arv	25	26	62	28	31	172
Annus / profülaktiline süste, RÜ/kg kk kohta Mediaan (min; max)	36 RÜ/kg (21; 58 RÜ/kg)	32 RÜ/kg (22; 50 RÜ/kg)	31 RÜ/kg (21; 43 RÜ/kg)	30 RÜ/kg (21; 34 RÜ/kg)	37 RÜ/kg (30; 42 RÜ/kg)	32 RÜ/kg (21; 58 RÜ/kg)
ABR – kõik verejooksud (mediaan, 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)
Annus/süste verejooksu raviks Mediaan (min; max)	39 RÜ/kg (21;72 RÜ/kg)	32 RÜ/kg (22; 50 RÜ/kg)	29 RÜ/kg (13; 54 RÜ/kg)	28 RÜ/kg (19; 39 RÜ/kg)	31 RÜ/kg (21; 49 RÜ/kg)	31 RÜ/kg (13; 72 RÜ/kg)
Ravivastuse saavutamise määr*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR (*annualized bleed rate*): aasta keskmine verejooksude määr

Q1: esimene kvartiil; Q3: kolmas kvartiil

kk: kehakaal

* Ravivastuse saavutamise määr on defineeritud kui % verejooksudest, mille ravi õnnestus =< 2 infusiooniga

5.2 Farmakokineetilised omadused

Iblias'e farmakokineetilist (FK) profiili hinnati raske A-hemofiiliaga eelnevalt ravitud patsientidel pärast 50 RÜ/kg manustamist 21 osalejale vanuses ≥ 18 aastat, 5 osalejale vanuses ≥ 12 aastat ja < 18 aastat ning 19 osalejale vanuses < 12 aastat.

Populatsiooni FK-mudel, mis töötati välja 3 kliinilise uuringu kõigi olemasolevate FVIII mõõtmisandmete põhjal (tihendatud FK-valimist ja kogu paranenute valimist), võimaldab arvutada erinevates kliinilistes uuringutes osalenud patsientide FK-parameetrid. Tabelis 4 on toodud populatsiooni FK-mudelil põhinevad FK-parameetrid.

Tabel 4. Kromogeensel meetodil põhinevad FK-parameetrid (geomeetriline keskmine (%CV))*

FK-parameeter	≥ 18 aastat N = 109	12-< 18 aastat N = 23	6-< 12 aastat N = 27	0-< 6 aastat N = 24
$T_{1/2}$ (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (RÜ.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)

* Põhineb populatsiooni FK-hinnangutel

**AUC on arvutatud annuse 50 RÜ/kg kohta

Korduvad FK-mõõtmised pärast 6...12-kuulist profülaktilist ravi Iblias'ega ei näidanud mingeid olulisi muutusi FK-näitajates pärast pikaajalist ravi.

41 kliinilist laboratooriumit hõlmanud rahvusvahelises uuringus hinnati Iblias't FVIII:C määramise abil ja võrreldi seda täispikkusega rFVIII sisaldava turustatava ravimiga. Mõlema ravimi puhul saadi kokkulangevad tulemused. Iblias'e FVIII:C-d saab mõõta plasmas nii üheastmelise koagulatsioonitesti kui ka kromogeense meetodiga, kasutades tavapäraseid laboratoorseid meetodeid.

Kõigi eelnevalt ravitud patsientide registreeritud hüübivuse täiendava taastumiste analüüs näitas Iblias'e puhul mediaanväärtuse > 2%-list (> 2 RÜ/dl) tõusu RÜ/kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori teadaolevatele väärtustele. Olulist muutust 6...12-kuulise raviperioodi jooksul ei olnud.

Tabel 5. III faasi hüübivuse täiendava taastumise tulemused

Uuringus osalejad	N = 115
Kromogeense meetodi tulemused Mediaan; (Q1; Q3) (RÜ/dl / RÜ/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Üheastmelise testi tulemused Mediaan; (Q1; Q3) (RÜ/dl / RÜ/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, *in vitro* genotoksilisuse ja lühiajalised korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pikemaid kui 5-päevaseid korduvtoksilisuse-, reproduktsioonitoksilisuse- ja kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud. Neid uuringuid ei peeta oluliseks, sest loomadel tekivad heteroloogse inimvalgu vastu antikehad. (Lisaks on FVIII organismile omane valk, millel ei teata olevat reproduktiivseid ega kartsinogeenseid toimeid).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos

Histidiin

Glütsiin

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriid

Polüsorbaat 80

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Manustamiskõlblikuks muutmiseks ja süstimiseks võib kasutada ainult ravimiga kaasasolevaid infusioonikomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib adsorbeeruda mõnede infusioonivahendite sisepinnale, põhjustades sellega ravi ebaõnnestumist.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 3 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja jooksul võib välispakendis toodet hoida temperatuuril kuni 25 °C piiratud aja vältel – kuni 12 kuud. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikusaeg tuleb märkida väliskarbile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Iblias' e pakendis on:

- üks pulbrit sisaldav viaal (10 ml mahuga läbipaistvast I tüüpi klaasist viaalil on hall halogeenubutüülkummisegust punnkork ja alumiiniumist kate);
- üks lahustit sisaldav viaal (6 ml mahuga läbipaistvast I tüüpi klaasist viaalil on hall klorobutüülkummisegust punnkork ja alumiiniumist kate);
- lisapakend, milles on:
 - 1 filtriga ülekandeseade 20/20 [Mix2Vial];
 - 1 veenipunktsiooni komplekt;
 - 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal;
 - 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on toodud Iblias' e pakendi infolehes.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

Iblias' e pulbrit tohib manustamiskõlblikuks muuta ainult kaasasoleva lahustiga (2,5 ml või 5 ml süstevett), kasutades pakendis olevat steriilset filtriga viaali ülekandeseadet. Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge. Parenteraalset ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Iblias' t, kui lahuses on nähtavaid osakesi või see on hägune.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tõmmatakse lahus läbi filtriga viaali ülekandeseadme steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse (mõlemad on lisatud). Iblias tuleb lahustada ja manustada pakendis sisalduvate vahendite (viaaliadapteri, süsteveega viaali, ühekordselt kasutatava süstla, veenipunktsiooni komplekti) abil.

Eemaldamiseks võimalikke lahuses sisalduvaid tahkeid osakesi, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim enne manustamist filtreerida. Filtreerimine toimub viaaliadapteri kasutamise abil.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: uurimaks Iblia'se ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, esitab müügiloa hoidja käimasoleva "13400 – Leopold Kids Part B" uuringu tulemused.	12/2018
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: uurimaks Iblia'se pikaajalise ravi ohutust ja efektiivsust, esitab müügiloa hoidja käimasoleva "13400 – Leopold Kids extension" uuringu tulemused.	12/2020

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iblias 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)

2. TOIMEAINETE SISALDUS

1 vial: 250 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 100 RÜ/ml).
1 vial: 500 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 200 RÜ/ml).
1 vial: 1000 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).
1 vial: 2000 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).
1 vial: 3000 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 600 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, polüisorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 vial pulbriga
1 vial 2,5 ml süsteveega
1 vial 5 ml süsteveega
Üks seadmepakend, milles on:
- 1 filtriga ülekandeseade 20/20 [Mix2Vial];
- 1 veenipunktsiooni komplekt;
- 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal;
- 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Iblias 250 RÜ süstelahuse pulber
Iblias 500 RÜ süstelahuse pulber
Iblias 1000 RÜ süstelahuse pulber
Iblias 2000 RÜ süstelahuse pulber
Iblias 3000 RÜ süstelahuse pulber
rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)
Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 100 RÜ/ml).
500 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 200 RÜ/ml).
1000 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).
2000 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).
3000 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 600 RÜ/ml).

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml [tugevuste 250/500/1000 RÜ lahustamiseks]

5 ml [tugevuste 2000/3000 RÜ lahustamiseks]

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Iblias 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Iblias 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iblias ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iblias'e kasutamist
3. Kuidas Iblias't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iblias't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Iblias ja milleks seda kasutatakse

Iblias on ravim, mis sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, mida nimetatakse ka alfaoktokogiks. Iblias on toodetud rekombinantse tehnoloogia abil, selle tootmisprotsessis ei ole kasutatud ühtegi inim- või loomset päritolu valku. VIII faktor on veres loomuomaselt leiduv valk, mis aitab verel hüübida.

Iblias't kasutatakse verejooksude raviks ja nende vältimiseks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel.

2. Mida on vaja teada enne Iblias'e kasutamist

Ärge kasutage Iblias't

- kui olete alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valkude suhtes.

Ärge kasutage Iblias't, kui teie puhul kehtib mõni eespool toodud väidetest. Kahtluse korral pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Olge Iblias'e kasutamisel ettevaatlik ja pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil esineb pitsitustunnet rinnus, pearinglust (sh istumast või lamamast püsti tõustes), nahalöövet, sügelevat löövet (nõgestõbi), vilistavat hingamist või iiveldust või minestamistunnet. Need võivad olla Iblias'e suhtes tekkinud harvaesineva tõsise äkilise

allergilise reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon) nähud. Sellisel juhul **katkestage** kohe **ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole;

- teie verejooks ei allu ravile Iblias' e tavaannusega. Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui Iblias' e raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti;
- teil on varem tekkinud VIII faktori inhibiitoreid mõne teise ravimi suhtes. Kui te vahetate VIII faktorit sisaldavat ravimit, on oht, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti;
- teile on öeldud, et teil on südamehaigus või risk selle tekkimiseks;
- teil tuleb Iblias' e manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit. Sellisel juhul võib teil esineda oht tsentraalveeni kateetriga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe (tromboos) tekkimise suhtes.

Muud ravimid ja Iblias

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsate kasutada mis tahes muid ravimeid.

Lapsed ja noorukid

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad igas vanuses patsientidele, nii täiskasvanutele kui ka lastele.

Rasedus ja imetamine

Kuna A hemofiiliat esineb naistel harva, puuduvad kogemused VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsate raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Iblias ei mõjuta tõenäoliselt mees- või ja naispatsientide viljakust, kuna selle toimeaine esineb organismis ka loomulikult.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib peeringlus või teised keskendumist ja reaktsioonivõimet mõjutavad sümptomid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui need reaktsioonid on möödunud.

Iblias sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate Iblias't, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

3. Kuidas Iblias't kasutada

Iblias' e ravi alustab arst, kelle on kogemusi A-hemofiiliaga patsientide ravimises. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Veritsuse ravi

Vajaliku VIII faktori aktiivsuse taseme saavutamiseks arvutab teie arst ravimi vajaliku annuse ja määrab selle kasutamise sageduse. Arst peab kohandama annuse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. See, kui palju ja kui sageli Iblias't kasutada, sõltub mitmetest teguritest, näiteks:

- teie kehakaalust;
- hemofiilia raskusastmest;
- verejooksu asukohast ja selle raskusastmest;
- kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitorite tiiter;
- vajalikust VIII faktori tasemest.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Iblias't verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ alfaoktokogi ühe kg kehakaalu kohta, süstituna kaks kuni kolm korda nädalas. Teatavatel juhtudel, eriti nooremate patsientide puhul, võib osutada vajalikuks sagedasem manustamine või suuremate annuste kasutamine.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teostada teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsi, veendumaks, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi jälgimiseks teostada hüübimisanalüüsi.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Iblias't võib kasutada igas vanuses lastel. Alla 12-aastastel lastel võib olla vajalik kasutada suuremaid annused või sagedasemat süstimist, kui täiskasvanutel.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, siis võib verejooksu peatamiseks olla vajalik suuremate Iblias'e annuste kasutamine. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile mõne teise ravimi andmist.

Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu oma arstiga.

Ilma arstiga konsulteerimata ärge suurendage verejooksu peatamiseks kasutatavat Iblias'e annust.

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste ajavahemike järel tuleb ravimit manustada.

Tavaliselt tuleb hemofiilia ravi Iblias'ega teha kogu elu jooksul.

Kuidas Iblias't manustada

Sõltuvalt süstitava lahuse mahust ja teie enesetundest, tuleb ravimit süstida veeni 2 kuni 5 minuti jooksul. Ravimit tuleks kasutada 3 tunni jooksul pärast lahuse valmistamist.

Kuidas Iblias't manustamiseks ette valmistada

Kasutage ainult selle ravimi pakendis sisalduvaid vahendeid. Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.

Eemaldamiseks võimalikke lahuses sisalduvaid osakesi, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim enne manustamist filtreerida. **Filtreerimine toimub** Mix2Vial adapteri abil.

Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune. Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage **infolehe lõpus olevat üksikasjalikku manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhendit**.

Kui te kasutate Iblias't rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktori üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud Iblias't rohkem, kui ette nähtud, öelge seda palun oma arstile.

Kui te unustate Iblias't kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapärase vahedega, vastavalt arsti juhistele.
- **Ärge** kasutage kahekordset annust, kui unustasite annuse eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Iblias'e kasutamise

Ärge lõpetage Iblias'e kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **allergilised reaktsioonid** või anafülaktiline šokk (aeg-ajalt esinev raske allergiline reaktsioon, mis mõjutab vererõhku ja hingamist). Allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimise korral **katkestage kohe süstimine/infusioon ja rääkige sellest viivitamatult oma arstile**. Mis tahes **süstimise/infusiooni ajal** tekkivatest allpool loetletud sümptomitest võib olla varane hoiatav märk allergilise ja anafülaktilise reaktsiooni tekkimise kohta:

- pitsitustunne rinnus / üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada minestustunnet);
- iiveldus.

Patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida harva (vähem kui ühel patsiendil 100-st). Kui see juhtub, võib teie ravimi toime lõppeda ja võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul peate kohe konsulteerima oma arstiga.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st):

- suurenenud lümfisõlmed (nahaalune turse kaelal, kaenlaaluses või kubemes);
- südamepekslemine (tunne, et süda lööb tugevalt, kiirelt või ebakorrapäraselt);
- kiire südamerütm;
- valu või ebamugavustunne kõhus;
- seedehäired;
- palavik;
- valu või ebamugavustunne rindkeres;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstekohas (nt nahaalune verejooks, tugev sügelus, turse, põletustunne, ajutine punetus);
- peavalu;
- pearinglus;
- uinumisraskused;
- lööve / sügelev lööve.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st):

- allergilised reaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon;
- düsgeusia (maitsetundlikkuse muutus);
- urtikaaria (sügelev lööve);
- nahaõhetus (näonaha punetus).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Iblias't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Toatemperatuuril (kuni 25 °C) võib ravimit hoida piiratud aja jooksul – kuni 12 kuud, kui seda hoitakse väliskarbis. Kui te hoiate ravimit toatemperatuuril, lõpeb selle kõlblikusaeg 12 kuu pärast või kõlblikusajal, sõltuvalt sellest, kumb saabub varem.

Uus kõlblikusaeg tuleb märkida väliskarbile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Iblias sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog). Üks Iblias'e vial sisaldab nominaalselt 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ alfaoktokogi.

Teised koostisosad on sahharoos, histidiin, glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, polüsorbaat 80 (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi.

Kuidas Iblias välja näeb ja pakendi sisu

Iblias'e pakendis on valge kuni kergelt kollakas kuiv pulber või tükk ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge.

Ravimi igas pakendis sisalduvad vahendid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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


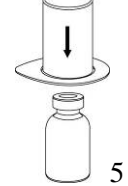
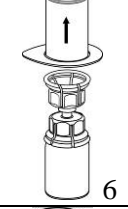

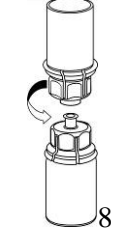

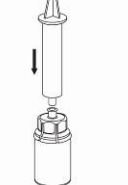
CSL Behring UK Limited



Tel: +44 (0)1444 447405

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised Iblis'e manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks, kasutades Mix2Vial adapterit.

1.	Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.	
2.	Soojendage mõlemat avamata viali oma peopesades sobiva temperatuurini (mitte üle 37 °C).	
3.	Enne Mix2Vial'i pakendi avamist eemaldage ravimit ja lahustit sisaldavatelt vialidelt äratõmmatavad korgid, puhastage kummikorgid antiseptilise lahusega ning laske neil kuivada.	
4.	Avage Mix2Vial'i pakend, eemaldades sellelt kate. Ärge võtke Mix2Vial'i blisterpakendist välja!	
5.	Asetage lahustit sisaldav vial tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda tugevalt kinni. Võtke blisterpakend ja selles olev Mix2Vial ning alla vajutades lükake sinise adapteri terav ots läbi lahustivialli kummikorgi.	
6.	Hoides kinni blisterpakendi servast, eemaldage see vertikaalsuunas tõmmates ettevaatlikult Mix2Vial'ilt. Veenduge, et tõmbate ära ainult blisterpakendi, mitte Mix2Vial'i.	
7.	Asetage ravimit sisaldav vial tasasele kindlale pinnale. Pöörake Mix2Vial'iga lahustivialal tagurpidi ja lükake selle läbipaisev adapteri terav ots alla vajutades läbi ravimit sisaldava vialli korgi. Lahusti voolab automaatselt ravimivialli.	
8.	Võtke ühe käega kinni Mix2Vial komplekti ravimi poolsest otsast ja teise käega lahusti poolsest otsast ning vastupäeva keerates eraldage komplekt ettevaatlikult kaheks osaks. Visake sinise Mix2Vial adapteriga lahustivialal ära.	
9.	Keerutage ettevaatlikult läbipaistva adapteriga ravimivialli, kuni aine on täielikult lahustunud. Ärge loksutage. Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune.	
10.	Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhk. Asetage ravimivialal püsti ja ühendage süstal päripäeva keerates Mix2Vial'i Luer-lock ühendusega. Süstige õhk ravimivialli.	

<p>11. Hoides süstla kolbi alla surutuna, pöörake süsteem tagurpidi ja tõmmake lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi.</p>	
<p>12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke tugevalt süstla silindrist (hoides süstla kolbi suunaga allapoole) ja eemaldage vastupäeva keerates süstla küljest läbipaistev Mix2Vial'i adapter. Hoides süstalt püsti vajutage kolvile, kuni kogu õhk on süstlast väljutatud.</p>	
<p>13. Asetage käele žgutt.</p>	
<p>14. Tehke kindlaks süstekoht ja puhastage nahk alkoholilapiga.</p>	
<p>15. Punkteerige veen ja kinnitage plaastri abil veenipunktsiooni komplekt.</p>	
<p>16. Laske verel voolata tagasi veenipunktsiooni komplekti lahtise otsani, seejärel kinnitage lahust sisaldav süstal. Veenduge, et süstlasse ei satuks verd.</p>	
<p>17. Eemaldage žgutt.</p>	
<p>18. Jälgides nõela asendit, süstige lahus 2...5 minuti jooksul veeni. Manustamiskiirus peaks sõltuma teie enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui 2 ml minutis.</p>	
<p>19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja lahustage ravim eespool toodud juhiste järgi.</p>	
<p>20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke marlipatja tugevasti süstekohal, väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Viimasena siduge süstekoht väikese rõhksidemega, vajadusel kinnitage plaaster.</p>	

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Teaduslikud järeldused

Kaasasündinud hemofiilia ravi põhineb praegu profülaktilisel või vajaduspõhisel asendusravil VIII hüübimisfaktoriga (FVIII). FVIII-asendusravi jaguneb üldiselt kahte suurde ravimiklassi: plasmapäritolu FVIII (pdFVIII) ja rekombinantne FVIII (rFVIII). Euroopa Liidus on kasutamiseks heaks kiidetud suur valik pdFVIII- ja rFVIII-ravimeid.

FVIII-ravi oluline tüsistus on FVIII toimet neutraliseerivate IgG-alloantikehade (inhibiitorite) teke, mis põhjustab verejookse reguleeriva toime kadumise. Inhibiitoritega patsientide ravi vajab hoolikat individuaalset lähenemist ja need patsiendid ei pruugi ravile reageerida.

Inhibiitorid võivad tekkida nii pdFVIII- kui ka rFVIII-raviga. Inhibiitoreid määratakse Bethesda inhibiitoritestis Nijmegeni meetodiga ja tulemus $\geq 0,6$ Bethesda ühikut (BU) tähendab madalas tiitris inhibiitoreid ja > 5 BU kõrges tiitris inhibiitoreid.

FVIII-ravimitega ravitavatest A-hemofiiliaga patsientidest tekivad inhibiitorid tavaliselt varem ravimata patsientidel või minimaalselt ravi saanud patsientidel, kelle ravi kestus ei ole veel ületanud 50 ekspositsioonipäeva. Inhibiitorite teke varem ravitud patsientidel on vähem tõenäoline.

Inhibiitorite tekke teadaolevad riskitegurid jagunevad patsiendi ja raviga seotud teguriteks.

- Patsiendiga seotud riskitegurid on näiteks F8 geenimutatsioon, hemofiilia raskusaste, etniline päritolu, inhibiitorite teke perekonnaanamneesis ja võib-olla ka HLA-DR esinemine (inimese leukotsütaarne antigeen, D-antigeeniga seotud vorm).
- Raviga seotud tegurid on näiteks ekspositsiooni intensiivsus, ekspositsioonipäevade arv, kusjuures vajadusel toimuva ravi risk on suurem kui profülaktilisel ravil, eriti selliste ohusignaalide kontekstis nagu trauma või operatsioon, ning suurema riskiga on seotud ka väiksem vanus ravi alguses.

Seni on ebaselge, kas eri tüüpi FVIII-asendusravimitel on inhibiitorite tekkerisk oluliselt erinev. Iga FVIII klassi ravimite erinevused ja järelikult ka eri ravimite riskide erinevused on bioloogiliselt usutavad. pdFVIII-ravimiklassi moodustavad Von Willebrandi faktorit (VWF) sisaldavad ja mittesisaldavad ravimid, kusjuures VWF-i sisalduse korral võib selle sisaldus olla mitmesugune. Mõnes katselises uuringus on oletatud, et VWF võib kaitsta FVIII epitoope antigeeniga rakkude eest, vähendades seega immunogeensust, kuid see oletus on praegu üksnes teoreetiline. rFVIII ei sisalda VWF-i, kuid rFVIII-klass on oluliselt heterogeenne, mis on tingitud näiteks kasutatavatest eri tootmisprotsessidest. Eri tootjad on viimase 20 aasta jooksul tootnud paljusid erinevaid ravimeid. Teoreetiliselt võivad eri tootmisprotsessid (sh rFVIII-ravimite arendamise eri rakuliinid) põhjustada immunogeensuse erinevusi.

2016. aasta mais avaldati ajakirjas New England Journal of Medicine avatud ülesehitusega kontrollrühmaga randomiseeritud uuring, mille eesmärk oli uurida inhibiitorite esinemissagedust kahes ravimiklassis (pdFVIII ja rFVIII).¹ Uuringus SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers* – inhibiitorite uuring plasmapäritolu ravimitega kokkupuutuvatel väikelastel), hinnati inhibiitorite suhtelist riski pdFVIII-ga ja rFVIII-ga ravitavatel patsientidel. Uuringus leiti, et rFVIII-ravimitega ravitud patsientidel oli kõigi inhibiitorite esinemissagedus 87% suurem kui (VWF-i sisaldavate) pdFVIII-ravimitega ravitud patsientidel (ohusuhe 1,87; 95% usaldusvahemik 1,17...2,96).

6. juulil 2016 algatas Paul-Ehrlich-Institut Germany ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja taotles ravimiohutuse riskihindamise komiteelt hinnangu uuringu SIPPET tulemuste võimaliku mõju kohta asjakohaste FVIII-ravimite müügilubadele ning küsis soovitusi, kas müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta,

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)

samuti riskivähendusmeetmete kasutuselevõtmise kohta. Esildis keskendub inhibiitorite tekkeriskile varem ravimata patsientidel.

Pärast uuringu SIPPET hiljutist avaldamist paluti müügilubade hoidjatel hinnata uuringu tulemuste ja teiste asjakohaste ohutusandmete võimalikku mõju inhibiitorite tekkele varem ravimata patsientidel seoses oma FVIII-ravimi müügiiluga, kaalutledes ka riskivähendusmeetmeid.

Uuringu SIPPET juhtivatel autoritel paluti vastata küsimustele uuringumeetodite ja tulemuste kohta ning esitada järeldused ravimiohutuse riskihindamise komitee veebruari 2017 plenaaristungil. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas järelduste tegemisel ka teavet, mida olid esildismenetluse ajal esitanud uuringu SIPPET juhtivad autorid.

Kliiniline arutelu

Avaldatud jälgimisuuringud

Müügilubade hoidjate vastused viitasid mitmele avaldatud jälgimisuuringule (sh CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), mille eesmärgiks oli hinnata inhibiitorite tekkeriski erinevusi pdFVIII ja rFVIII ravimiklasside vahel, samuti rFVIII ravimiklassi sees.

Nendes uuringutes on saadud eri tulemusi ja uuringutega on seotud jälgimisuuringute tavapärased piirangud, eelkõige võimalik süstemaatiline valikunihe. Inhibiitorite tekkerisk oleneb mitmest tegurist (peale oletatava ravimiomase riski) ning sellistes uuringutes ei ole alati olnud võimalik koguda teavet asjakohaste kovariantide kohta ja vastavalt kohandada analüüsi; täpse teabe mitteteadmine on vältimatult oluline määramatuse allikas. Lisaks on konkreetsete ravimite tootmisprotsessid aja jooksul muutunud ning ravikeskustes on muudetud ka raviskeeme, mistõttu sarnaste ravimite võrdlus ei ole alati võimalik. Need tegurid muudavad selliste uuringute juhtimise ja tulemuste tõlgendamise keerukaks.

Uuringus CANAL² ei tuvastatud erinevusi ravimiklasside vahel, uurides ka märkimisväärses koguses von Willebrandi faktorit sisaldavaid pdFVIII-ravimeid. Kliiniliselt oluliste inhibiitorite korral oli kohandatud ohusuhe 0,7 (95% usaldusvahemik 0,4...1,1) ja kõrges tiitris inhibiitorite korral (≥ 5 BU) 0,8 (95% usaldusvahemik 0,4...1,3).

Ka uuringus RODIN/Pednet³ ei tuvastatud ravimiklasside vahelisi inhibiitorite tekkeriski erinevusi kõigi pdFVIII- ja kõigi rFVIII-ravimite vahel. Kliiniliselt oluliste inhibiitorite korral oli kohandatud ohusuhe 0,96 (95% usaldusvahemik 0,62...1,49) ja kõrges tiitris inhibiitorite korral (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95% usaldusvahemik 0,56...1,61). Uuringus leiti siiski tõendeid, et 2. põlvkonna rFVIII-alfaoktokogi korral (Kogenate FS / Helixate NexGen) esines inhibiitorite (kõigi ja kõrges tiitris) tekke suurem risk kui 3. põlvkonna rFVIII-alfaoktokogi korral (mis põhines Advate andmetel).

Nagu uuringus RODIN/Pednet, leiti ka uuringus UKHCDO inhibiitorite (kõigi ja kõrges tiitris) tekkeriski oluline suurenemine Kogenate FS / Helixate NexGeni (2. põlvkonna rFVIII) korral võrreldes Advatega (3. põlvkonna rFVIII). Erinevus muutus statistiliselt ebaoluliseks, kui uuringust arvati välja Ühendkuningriigi patsiendid (olid kaasatud ka uuringusse RODIN/Pednet). Saadi ka tõendeid Refacto AF (samuti 3. põlvkonna rFVIII) suuremast riskist võrreldes Advatega, kuid ainult kõigi inhibiitorite tekke osas. Nagu uuringus UKHCDO, ei leitud uuringus FranceCoag inhibiitorite tekke statistiliselt oluliselt suurenenud riski ühegi rFVIII-ravimi ja Advate võrdluses, kui uuringust jäeti välja Prantsusmaa patsiendid (olid kaasatud ka uuringusse RODIN/Pednet).

Enne praegust esildismenetlust märgiti, et ravimiohutuse riskihindamise komitee on arutanud uuringute RODIN/Pednet, UKHCDO ja FranceCoag tulemuste mõju FVIII-ravimite müügilubadele

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

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

Euroopa Liidus. 2013. aastal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et uuringu RODIN/Pednet tulemused ei olnud piisavalt usaldusväärsed, et toetada järeldust, et Kogenate FS / Helixate NexGen kasutamine oli seotud VIII faktori inhibiitorite suurema tekkeriskiga kui teiste ravimite korral. 2016. aastal oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arutanud kõigi kolme uuringu (RODIN/Pednet, UKHCDO ja FranceCoag) metaanalüüside tulemusi ja järeldanud uuesti, et sel ajal kättesaadavad tõendid ei kinnitanud, et Kogenate Bayer / Helixate NexGen on varem ravimata patsientidel seotud VIII faktori inhibiitorite suurema tekkeriskiga kui muude rekombinantsete VIII faktori ravimite korral.

Müügiloa hoidjate spondeeritud uuringud

Müügiloa hoidjad esitasid analüüsi madalas ja kõrges tiitris inhibiitorite tekke kohta raske A-hemofiiliaga (FVIII < 1%) varem ravimata patsientidel kõigist oma ravimite kliinilistest uuringutest ja jälgimisuuringutest ning uuringupiirangute kriitilise arutelu.

Saadud andmed pärinesid paljudest väga heterogeensetest uuringutest paljude ravimitega pika aja jooksul. Paljud uuringud olid väikesed ja nende ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekkeriski varem ravimata raske A-hemofiiliaga patsientidel. Uuringutes oli enamasti üks uuringurühm ja nendest ei saadud andmeid võrdlusanalüüsi tegemiseks (pdFVIII ja rFVIII ravimiklasside vahel või rFVIII ravimiklassi sees). Samas on nendest uuringutest saadud inhibiitorite esinemissageduse üldhinnangud konkreetsete ravimite kasutamisel üldiselt kooskõlas suurte jälgimisuuringute tulemustega.

Suuremates ja asjakohasemates pdFVIII-ravimite uuringutes olid inhibiitorite täheldatud esinemissagedused (sageli ei olnud märgitud, kas kõrges või madalas tiitris) 3,5...33%, enamasti ligikaudu 10...25%. Sageli oli esitatud liiga vähe teavet meetodite, patsiendipopulatsiooni ja inhibiitorite olemuse kohta, et teavet saanuks võrrelda hilisemate avaldatud andmetega. Enamiku rFVIII-ravimite kohta on olemas uuemad ja asjakohasemad andmed kliinilistest uuringutest, kus osalesid varem ravimata patsiendid. Nendes uuringutes oli inhibiitorite esinemissagedus kõigi inhibiitorite korral 15...38% ja kõrges tiitris inhibiitorite korral 9...22,6%, mis vastab esinemissageduse vahemikule „väga sage“.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka müügiloa hoidjate, CSL-i (CRD019_5001) ja Bayeri (Leopold KIDS, 13400, B-osa) esitatud vaheandmed praegu toimuvatest uuringutest.

Samuti uuris ravimiohutuse riskihindamise komitee kliinilisi uuringuid ja teaduskirjandust inhibiitorite *de novo* tekke kohta varem ravitud patsientidel. Analüüs tõendas, et inhibiitorite tekke esinemissagedus on varem ravitud patsientidel palju väiksem kui varem ravimata patsientidel. Olemasolevail andmeil on paljudes uuringutes, sealhulgas EUHASSi registris (Iorio, A, 2017⁴; Fischer, K, 2015⁵) esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Uuring SIPPET

Uuring SIPPET oli avatud ülesehitusega randomiseeritud mitmekeskuseline rahvusvaheline uuring, milles uuriti neutraliseerivate alloantikehade esinemissagedust raske kaasasündinud A-hemofiiliaga (FVIII plasmakontsentratsioon < 1%) patsientidel, kellel kasutati kas pdFVIII- või rFVIII-kontsentraate. Uuringus osalesid sobivad patsiendid (< 6aastased, poisid, raske A-hemofiilia, ei ole

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.

varem ravitud ühegi FVIII-kontsentratsiooniga või on saanud ainult minimaalset ravi verekomponentidega) 42 uuringukeskusest. Uuringus hinnatud esmane ja tulemusnäitaja olid kõigi inhibiitorite esinemissagedus ($\geq 0,4$ BU/ml) ja teisene tulemusnäitaja kõrges tiitris inhibiitorite esinemissagedus (≥ 5 BU/ml).

Inhibiitorid tekkisid 76 patsiendil, neist 50 patsiendil kõrges tiitris inhibiitorid (≥ 5 BU). Inhibiitorid tekkisid 29 patsiendil pdFVIII-ravimit kasutanud 125 patsiendist (20 patsiendil esinesid kõrges tiitris inhibiitorid) ja 47 patsiendil rFVIII-ravimit kasutanud 126 patsiendist (30 patsiendil esinesid kõrges tiitris inhibiitorid). Kõigi inhibiitorite kumulatiivne esinemissagedus oli pdFVIII-ravimi korral 26,8% (95% usaldusvahemik 18,4...35,2) ja rFVIII-ravimi korral 44,5% (95% usaldusvahemik 34,7...54,3). Kõrges tiitris inhibiitorite kumulatiivne esinemissagedus oli vastavalt 18,6% (95% usaldusvahemik 11,2...26,0) ja 28,4% (95% usaldusvahemik 19,6...37,2). Kõigi inhibiitorite primaarse tulemusnäitaja Coxi regressioonimudelil seostati rFVIII-ravimit 87% suurema esinemissagedusega kui pdFVIII-ravimit (ohusuhe 1,87; 95% usaldusvahemik 1,17...2,96). Sellist seost täheldati mitme muutujaga analüüsis korduvalt. Kõrges tiitris inhibiitorite korral oli ohusuhe 1,69 (95% usaldusvahemik 0,96...2,98).

Ajutise eksperdirühma kohtumine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ajutise eksperdirühma arvamusi. Eksperdirühm oli arvamusel, et asjakohaseid olemasolevaid andmeid on arvestatud. Eksperdirühm märkis, et vaja on täiendavaid andmeid, et leida, kas inhibiitorite tekkes esinevad asjakohased kliiniliselt olulised erinevused VIII faktori eri ravimite vahel, ning märkis, et põhimõtteliselt peab selliseid andmeid koguma iga ravimi kohta eraldi, sest on keerukas üldistada immunogeensuse astet kogu ravimiklassile (rekombinantid või plasmapäritolu ravimid).

Eksperdid nõustusid, et üldiselt on eri ravimite immunogeensuse aste adekvaatselt kirjeldatud ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte kavandatud muudatustega, mis rõhutavad inhibiitorite tekke (eelkõige madalas tiitris ja kõrges tiitris inhibiitorite võrdlus) kliinilist olulisust ning määravad varem ravimata patsientidel esinemissageduseks „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel esinemissageduseks „aeg-ajalt“. Eksperdid soovitasid teha uuringuid, mis iseloomustaksid täpsemalt VIII faktori ravimite immunogeensuse omadusi (nt mehhanistlikud uuringud, jälgimisuuringud).

Arutelu

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et varem ravimata patsientidel inhibiitorite tekkeriski hindamiseks tehtud prospektiivses randomiseeritud uuringus SIPPET välditi paljude seniste jälgimisuuringute ja registripõhiste uuringute ülesehituse piiranguid. Komitee arvas allpool esitatud üksikasjalikel põhjustel siiski, et uuringu SIPPET tulemusega seoses püsib teatud määramatus, mille tõttu ei ole võimalik järeldada, et selles kliinilises uuringus uuritud varem ravimata patsientide ravimisel rFVIII-ravimitega on suurem inhibiitorite tekkerisk kui pdFVIII-ravimite korral.

- Uuringu SIPPET tulemuste analüüs ei võimalda teha ravimiomaseid järeldusi, sest see käsitleb ainult väheseid konkreetseid FVIII-ravimeid. Uuringu ülesehitus ei võimaldanud saada piisavaid ravimiomaseid andmeid ja seega ka mitte järeldada, kui suur on iga ravimi korral inhibiitorite tekkerisk. 3. põlvkonna rFVIII-ravimit kasutas ainult 13 patsienti (10% FVIII-uuringurühmast). Kuigi puuduvad usaldusväärsed tõendid, et tõendada rFVIII-ravimite vahelisi eri riske, ei saa riskide erinevust ka välistada, sest ravimiklass on koostiselt ja ravimvormidelt heterogeenne. Seega esineb suur määramatus seoses uuringu SIPPET tulemuste laiendamisega kogu rFVIII-ravimite klassile, eelkõige hiljuti heaks kiidetud rFVIII-ravimitele, mida uuring SIPPET ei hõlmanud.

- Uuringul SIPPET on metodoloogilised piirangud, eriti seoses määramatusega, kas randomiseerimine (2 osalisest koosnevad üksused) ei võinud uuringus põhjustada süstemaatilist valikunihet.
- Esines ka kõrvalekaldeid lõpp-protokollist ja statistilise analüüsi plaanist. Statistikaprobleemide hulka kuulub asjaolu, et avaldatud ei ole eelmääratletud esmast analüüsi ning et uuring lõpetati enneaegselt pärast uuringu RODIN tulemuste avaldamist, mis viitab, et Kogenate FS võib olla seotud inhibiitorite suurema tekkeriskiga. Kuigi seda ei oleks olnud võimalik ennetada, suurendab avatud ülesehitusega uuringu enneaegne lõpetamine uurijaga seotud süstemaatilise vea võimalust ja tõenäosust, et tuvastatakse mitteesinev toime.
- Euroopa Liidus kasutatavad raviskeemid erinevad uuringus SIPPET kasutatud skeemidest. Seega on küsitav uuringu asjakohasus Euroopa Liidu kliinilises praktikas (ja seega käesoleva menetlusega hõlmatud patsientide jaoks). Ei ole kindel, kas uuringu SIPPET tulemusi saab laiendada varem ravimata patsientide inhibiitorite tekkeriskile Euroopa Liidu praegust kliinilist praktikat arvestades, sest varasemates uuringutes on inhibiitorite tekke riskiteguritena oletatud raviviisi ja ravi intensiivsust. On oluline, et Euroopa Liidu ravimi omaduste kokkuvõtetes ei ole heaks kiidetud modifitseeritud profülaktika kasutamine (nagu on määratletud uuringus SIPPET), mistõttu on ebaselge, kuidas muude raviskeemide täpsustamata kombinatsioonide ilmne tasakaalutus mõjutab uuringu SIPPET tulemusi. Seega on endiselt ebaselge, kas uuringus SIPPET täheldatud samasugune erinev inhibiitorite tekkerisk ilmneks ka teistes riikides rutiinselt ravitavates patsiendipopulatsioonides, kus raviviis (nt primaarne profülaktika) erineb uuringus kasutatust. Uuringu SIPPET autorite esitatud lisaselgitused ei lahendanud täielikult seda määramatust.

Pärast uuringu SIPPET eespool nimetatud tulemuste, avaldatud kirjanduse ja müügilubade hoidjate esitatud teabe ning ajutise ekspertiisühikute koostumisel ekspertide väljendatud arvamuste arutamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee järgmist.

- Inhibiitorite tekkerisk on nii pdFVIII- kui ka rFVIII-ravimite teadaolev risk. Kuigi mõne konkreetse ravimi kliinilistes uuringutes on leitud väheseid inhibiitorite tekke juhtumeid, on need uuringud pigem väikesed ja metodoloogiliste piirangutega või puudub uuringutel selle riski hindamiseks piisav ülesehitus.
- FVIII-ravimid on heterogeensed ja ei saa välistada võimalust, et eri ravimite korral tekivad inhibiitorid eri sagedusega.
- Üksikuuringutes on tuvastatud väga varieeruvat inhibiitorite tekkesagedust, kuid uuringumeetodite erinevuste ja patsiendipopulatsioonide aja jooksul varieeruvuse tõttu on uuringutulemuste otsene võrdlemine küsitav.
- Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele (sh hiljuti heaks kiidetud ravimitele), mida nendes uuringutes ei uuritud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis samuti, et enamikus senistes uuringutes, kus hinnati FVIII-ravimite klassidevahelist inhibiitorite tekkeriski erinevust, esineb mitmesuguseid võimalikke metodoloogilisi piiranguid ning olemasolevate andmete põhjal puuduvad selged ja järjepidevad tõendid, et FVIII-ravimite klasside vahel esineksid suhtelise riski erinevused. Eelkõige ei ole uuringu SIPPET tulemused ega müügiloa hoidjate vastustes sisalduvate üksikute kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused piisavad, et kinnitada rFVIII- ja pdFVIII-ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust.

Eespool nimetatud arvestades soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud vaegus) patsientide verejooksude raviks ja ennetamiseks näidustatud FVIII-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1 ning pakendi infolehe lõikudesse 2 ja 4 järgmised ajakohastused.

- Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 peab muutma ja lisama hoiatuse, et on kliiniliselt tähtis jälgida patsiente FVIII inhibiitorite tekke suhtes (eelkõige lisama hoiatuse madalas ja kõrges tiitris inhibiitorite kliiniliste tagajärgede suhtes).
- Seoses ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.8 ja 5.1 märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mitme FVIII-ravimi korral sisaldab ravimi omaduste kokkuvõtte viiteid andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetse ravimi kasutamisel. Kuivõrd tõendid viitavad, et kõigil inimese FVIII ravimitel on inhibiitorite tekke risk, peab sellised väited eemaldama. Kätesaadavate andmete järgi on FVIII-inhibiitorite tekke esinemissagedus varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, mistõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist. Ravimite korral, mille lõigus 4.2 on varem ravimata patsientide kohta järgmine väide: „<Varem ravimata patsiendid. {(Väljamõeldud) nimetuse} ohutus ja efektiivsus varem ravimata patsientidel on seni teadmata. Andmed puuduvad. >“, ei tohi varem ravimata patsientide kohta kehtestada eespool nimetatud sagedust. Lõigust 5.1 peab eemaldama kõik viited inhibiitorite tekke uuringutele varem ravimata patsientidel ja varem ravitud patsientidel, v.a kui uuring on tehtud kooskõlas pediaatrilise uuringukavaga või kui uuringuga on saadud usaldusväärsed tõendid, et inhibiitorite tekke esinemissagedus on varem ravimata patsientidel väiksem kui „väga sage“ või varem ravitud patsientidel muu kui „aeg-ajalt“ (ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruande lisade kohaselt).

Alfasusoktokogi (Obizur) kohta müügiloa hoidja esitatud kõigi vastuste hindamise osas on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et käesoleva artikli 31 kohase esildismenetluse tulemus ei ole selle ravimi suhtes asjakohane, sest Obizuri näidustus (endogeense FVIII vastastest inhibeerivatest antikehadest tingitud omandatud A-hemofiilia) ja sihtpopulatsioon on teistsugused.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Uuringust SIPPET pärit praeguste tõendite, müügilubade hoidjate vastustes sisalduvatele individuaalsete kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute andmete ning ajutise eksperdirühma kohtumisel väljendatud eksperdiarvamuste alusel nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee, et praegu kätesaadavad tõendid ei tõenda selgelt ega järjepidevalt, et rfVIII- ja pdFVIII-ravimite vahel esineb inhibiitorite tekkeriski statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslik erinevus. Ei ole võimalik järeldada, mis on VWF roll inhibiitorite tekke eest kaitsmisel.

Nende ravimite heterogeensuse tõttu ei saa välistada, et varem ravimata patsientidel leitakse praegustes või tulevastes uuringutes inhibiitorite tekkeriski suurenemine konkreetse ravimi kasutamisel.

Varem ravimata patsientide üksikuuringutes on eri ravimitega leitud varieeruvad inhibiitorite tekke esinemissagedused. Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud eristada iga ravimiklassi üksikravimeid. Arvestades aja jooksul kasutatud väga erinevaid uuringumeetodeid ja uuritud patsiendipopulatsioone ning uuringutulemuste ebajärjepidevust, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et enamik tõendeist ei toeta järeldust, et rekombinantsetel VIII faktori ravimitel kui ravimiklassil on suurem inhibiitorite tekkerisk kui plasmapäritolu ravimite klassil.

Lisaks sellele märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mitme FVIII-ravimi ravimiteabes viidatakse selliste uuringute tulemuste andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetse ravimi kasutamisel. Et tõendite järgi kaasneb kõigi inimese FVIII-ravimitega inhibiitorite tekkerisk, mille esinemissagedus on varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist.

Eespool nimetatut arvestades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud vaegus) patsientide verejooksude raviks ja ennetamiseks näidustatud VIII aktori ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabesse (ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1) tehakse kokku lepitud muudatused.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist komitee mai 2017 koosolekul teatas müügiloo hoidja LFB Biomedicaments, et ei nõustu komitee esialgse soovitusel.

Arvestades müügiloo hoidja esitatud üksikasjalikke põhjendusi, hindas ravimiohutuse riskihindamise komitee kättesaadavaid andmeid taasläbivaatamise menetluses uuesti.

Taasläbivaatamise aluste arutelu ravimiohutuse riskihindamise komitees

Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele (sh hiljuti heaks kiidetud ravimitele), mida nendes uuringutes ei uuritud. Uuringu SIPPET ega individuaalsete kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused ei ole piisavad, et kinnitada rFVIII ja pdFVIII ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust.

Kokkuvõttes jääb ravimiohutuse riskihindamise komitee järelduse juurde, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 peab kajastama standardteavet varem ravimata ja varem ravitud patsientidel inhibiitorite tekkeriski kohta FVIII-ravimite kasutamisel, v.a kui lõigus 5.1 kokkuvõtlikult esitatud kliiniliste uuringute usaldusväärsete tulemustega on tõendatud konkreetse ravimi jaoks spetsiifiline muu esinemissageduse vahemik.

Ekspertidega konsulteerimine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris ajutise eksperdirühmaga ettevõtte LFB Biomedicaments esitatud üksikasjalike aluste teatud aspekte.

Üldiselt toetas eksperdirühm ravimiohutuse riskihindamise komitee esialgseid järeldusi ja nõustus, et kavandatud ravimiteave annab piisavalt teavet, et asjakohaselt selgitada ravimite määrajatele ja patsientidele inhibiitorite tekkeriski. Täiendava teatise edastamist inhibiitorite tekke riskitegurite kohta lisaks ravimiteabele ning muid täiendavaid riskivähendusmeetmeid ei soovitatud.

Ekspedirühm nõustus, et iga ravimi jaoks spetsiifilisi andmeid inhibiitorite tekke esinemissageduse kohta ei tohi lisada ravimiomaduste kokkuvõttesse, sest olemasolevad uuringud ei ole piisavalt suured, et teha täpseid järeldusi inhibiitorite absoluutse esinemissageduse kohta iga ravimi kasutamisel ega ravimite võrdluses inhibiitorite suhteliste esinemissageduste kohta.

Ekspertid rõhutasid, et ühtlustatud andmete kogumiseks registre kaudu peab soodustama teadusasutuste, ravimitööstuse ja reguleerimisasutuste koostööd.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldused

Pärast esmast hindamise ja taasläbivaatamise menetlust järeldab ravimiohutuse riskihindamise komitee endiselt, et inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabesse (ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1) tehakse kokku lepitud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 1. septembril 2017 vastu soovitusel, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ravimiohutuse järelevalve andmetel põhinevat direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildismenetlust inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kohta (vt I lisa ja A lisa).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki andmeid, mis esitati seoses inhibiitorite tekkeriskiga rekombinantsete ja plasmapäritolu FVIII-ravimite kasutamisega varem ravimata patsientidel. Need andmed olid muu hulgas avaldatud kirjanduse andmed (uuring SIPPET⁶), müügiloo hoidjate esitatud individuaalsete kliiniliste uuringute ja mitme jälgimisuuringu andmed, sealhulgas suurte mitmekeskuseliste kohortuuringute andmed, Euroopa Liidu liikmesriikide riiklike pädevate asutuste esitatud andmed ning uuringu SIPPET autorite vastused. Komitee arutas ka põhjendusi, mida ettevõtte LFB Biomedicaments esitas komitee soovitusel taasläbivaatamise taotluse alusena, ning arvamusi, mida esitasid eksperdid 22. veebruari ja 3. augusti 2017 eksperdikohtumisel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti kokku väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele, mida nendes uuringutes ei uuritud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et senistel uuringutel on olnud metodoloogilisi piiranguid ning olemasolevate andmete põhjal puuduvad selged ja järjepidevad tõendid, et FVIII-ravimite klasside vahel esineksid suhtelise riski erinevused. Eelkõige ei ole uuringu SIPPET tulemused ega müügiloo hoidjate vastustes sisalduvate üksikute kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused piisavad, et kinnitada rFVIII- ja pdFVIII-ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust. Nende ravimite heterogeensuse tõttu ei saa välistada, et varem ravimata patsientidel leitakse praegustes või tulevast uuringutes inhibiitorite tekkeriski suurenemine konkreetse ravimi kasutamisel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et VIII faktori ravimite efektiivsus ja ohutus kasutamisel vastavalt näidustusele (A-hemofiiliaga patsientide verejooksude ravi ja ennetamine) on tõestatud. Olemasolevate andmete põhjal oli komitee arvamusel, et tuleb ajakohastada FVIII-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid: lõiku 4.4 tuleb muuta, et lisada hoiatus patsientide

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

jälgimise kliinilise tähtsuse kohta FVIII inhibiitorite tekke suhtes. Seoses lõikudega 4.8 ja 5.1 märkis komitee, et mitme FVIII-ravimi ravimi omaduste kokkuvõttes on viited andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetsete ravimite kasutamisel. Ebapiisava usaldusväärsusega (nt metodoloogiliste piirangutega) kliiniliste uuringute tulemusi ei tohi kajastada FVIII-ravimite ravimiteabes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovib vastavalt muuta ravimiteavet. Et tõendite järgi kaasneb kõigi inimese FVIII-ravimitega inhibiitorite tekkerisk, mille esinemissagedus on varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, soovib ravimiohutuse ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, ning soovitas muuta müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjäreldustega ja soovitusel alustega.