

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Iblias 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 250/500/1000/2000/3000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII.

- Jedan ml lijeka Iblias 250 IU nakon rekonstitucije s vodom za injekcije sadrži približno 100 IU (250 IU / 2,5 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Iblias 500 IU nakon rekonstitucije s vodom za injekcije sadrži približno 200 IU (500 IU / 2,5 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Iblias 1000 IU nakon rekonstitucije s vodom za injekcije sadrži približno 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Iblias 2000 IU nakon rekonstitucije s vodom za injekcije sadrži približno 400 IU (2000 IU / 5 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Iblias 3000 IU nakon rekonstitucije s vodom za injekcije sadrži približno 600 IU (3000 IU / 5 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) je određena pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Iblias je približno 4000 IU/mg proteina.

Oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII pune duljine (rDNK)) je pročišćeni protein od 2332 aminokiseline. Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama bubrega mladog hrčka (eng. *baby hamster kidney*, BHK) u koju je uveden gen za ljudski faktor VIII. Iblias je pripremljen bez dodavanja bilo kojeg proteina ljudskog ili životinjskog porijekla tijekom dobivanja u staničnoj kulturi, pročišćavanja ili završne formulacije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: čvrst, bijel do žućkast.

Otapalo: voda za injekcije, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Iblis se može primjenjivati u bolesnika svih dobnih skupina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovisi o težini nedostatka faktora VIII, o mjestu i opsegu krvarenja te o kliničkom statusu bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kod krvarenja

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti.

Potrebna doza određuje se sljedećom formulom:

Potreban broj jedinica = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (% ili IU/dl) x recipročna vrijednost vidljivog oporavka (npr. 0,5 za oporavak od 2,0%).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba prilagoditi postizanju ciljne kliničke učinkovitosti potrebne u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom odgovarajućeg razdoblja. Sljedeća tablica može poslužiti kao vodič za doziranje u epizodama krvarenja te kirurgiji:

Tablica 1: Vodič za doziranje u epizodama krvarenja u kirurgiji

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje liječenja (dani)
<u>Krvarenje</u> Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
<u>Kirurški zahvat</u> Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
Veliki kirurški zahvat	80 – 100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, zatim terapija još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene doze za adolescente (≥ 12 godina starosti) i odrasle bolesnike su 20 do 40 IU lijeka Iblis po kilogramu tjelesne težine dva do tri puta tjedno.

U nekim slučajevima, posebno u mladih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci između doza ili veće doze.

Prethodno neliječeni bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka Iblis u bolesnika koji prethodno nisu liječeni nisu još ustanovljene. Dostupni podaci su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti provedeno je u djece u dobi 0-12 godina (vidjeti dio 5.1). Dostupni su ograničeni podaci za djecu mlađu od 1 godine.

Preporučene doze za profilaksu su 20-50 IU/kg dva puta tjedno, tri puta tjedno ili svaki drugi dan prema potrebama bolesnika. Za pedijatrijske bolesnike starije od 12 godina preporučene doze su iste kao za odrasle.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Iblis se injicira intravenski tijekom 2 do 5 minuta, ovisno o ukupnom volumenu. Brzina primjene određuje se prema razini podnošljivosti bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 i upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Poznate alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Na lijek Iblis moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa.

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se treba savjetovati da odmah prekinu primjenu ovog lijeka i obrate se svom liječniku.

Bolesnike se mora informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim faktorima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici koji nemaju hemofiliju kad se koagulacija krvi normalizira liječenjem s FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice u bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može u bolesnika uzrokovati jednaki rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao u populacije koja nema hemofiliju. Posljedično, u bolesnika je potrebno procijeniti kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu uvođenja katetera. Ove komplikacije nisu povezane sa samim lijekom.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Iblis zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

Sadržaj natrija

Za jačinu 250/500/1000 IU:

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži 0,081 mmol natrija po bočici rekonstituirane otopine (što odgovara 1,86 mg po bočici). Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za jačinu 2000/3000 IU:

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži 0,156 mmol natrija po bočici rekonstituirane otopine (što odgovara 3,59 mg po bočici). Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova s ljudskim koagulacijskim faktorom VIII (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nema iskustava s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće. Ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII nisu provedena. Stoga se faktor VIII u trudnoći smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Iblis u majčino mlijeko. Izlučivanje u životinja nije ispitivano. Stoga se faktor VIII tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s lijekom Iblis u životinja i njegov učinak na plodnost u ljudi nije ustanovljen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Budući da je Iblis protein koji nadomješta endogeni faktor VIII, ne očekuju se štetni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ako bolesnici imaju vrtoglavicu ili druge simptome koji utječu na njihovu sposobnost koncentracije i reagiranja, preporuča se da ne upravljaju vozilima niti ne rade sa strojevima dok se reakcija nepovučne.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opažene su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može doći do razvoja protutijela na proteine miša ili hrčka s posljedičnim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući Iblis. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustavi i preporučeni izrazi za nuspojave). Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2: Učestalost nuspojava lijeka u kliničkim ispitivanjima

MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfadenopatija	često
	Inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) *
Srčani poremećaji	Palpitacije, sinusna tahikardija	često
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, dispepsija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija, nelagoda u prsištu, reakcije na mjestu injekcije**	često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, omaglica	često
	Disgeuzija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbež, osip***, alergijski dermatitis	često
	Urtikarija	manje često
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	manje često

*Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients)

** uključuje ekstravazaciju na mjestu injekcije, hematoma, bol na mjestu infuzije, svrbež, oticanje

*** osip, eritematozni osip, osip praćen svrbežom

Pedijatrijska populacija

U dovršenim kliničkim ispitivanjima sa 71 prethodno liječenim pedijatrijskim bolesnikom, utvrđeno je da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni simptomi predoziranja rekombinantnim ljudskim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje obilno krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Ibias ne sadrži von Willebrandov faktor.

Farmakodinamički učinci

U osoba s hemofilijom aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) je produljeno. Određivanje aPTV-aje uobičajen *in vitro* test određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. Liječenje rFVIII-om normalizira aPTV slično kao i primjena faktora VIII dobivenog iz plazme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kontrola i prevencija krvarenja

Provedena su dva multicentrična, otvorena, ukrižena, nekontrolirana, randomizirana ispitivanja u prethodno liječenih odraslih osoba/adolescenata s teškom hemofilijom A (< 1%) i jedno multicentrično, otvoreno, nekontrolirano ispitivanje u prethodno liječene djece < 12 godina s teškom hemofilijom A.

Ukupno su u program kliničkih ispitivanja uključena 204 ispitanika, 153 ispitanika \geq 12 godina i 51 ispitanik < 12 godina. 140 ispitanika liječeno je najmanje 12 mjeseci, a 55 od njih tijekom medijana od 24 mjeseca.

Tablica 3: Utrošak i ukupne stope uspjeta (bolesnici liječeni samo profilaktički)

	Mlađa djeca (0 <6 godina)	Starija djeca (6 <12 godina)	Adolescenti i odrasli 12-65 godina			Ukupno
			Ispitivanje 1	Ispitivanje 2 doziranje 2 x tjedno	Ispitivanje 2 doziranje 3 x tjedno	
Ispitanici	25	26	62	28	31	172
Doza/ profilaktička injekcija, IU/kg TT medijan (min; maks)	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21-43 IU/kg)	30 IU/kg (21-34 IU/kg)	37 IU/kg (30-42 IU/kg)	32 IU/kg (21-58 IU/kg)
ABR – sva krvarenja (medijan, 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)
Doza/injekcija za liječenje krvarenja medijan (min; maks)	39 IU/kg (21;72 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
Stopa uspjeta*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR, engl. annualized bleed rate = stopa krvarenja na godišnjoj razini

Q1 prva kvartila; Q3 treća kvartila

TT: tjelesna težina

* Stopa uspjeta definirana kao % uspješno izliječenih krvarenja s ≤ 2 infuzije

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički (PK) profil lijeka Iblias procijenjen je u prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A nakon primjene 50 IU/kg u 21 ispitanika ≥ 18 godina, 5 ispitanika ≥ 12 godina i < 18 godina te 19 ispitanika < 12 godina.

Populacijski PK model razvijen je na temelju svih dostupnih mjerenja FVIII (iz učestalog uzorkovanja za PK analizu i svih uzoraka u kojih je došlo do prirasta (engl. *recovery samples*)) tijekom 3 klinička ispitivanja što je omogućilo izračun PK parametara za ispitanike u različitim ispitivanjima. Tablica 4 sadrži PK parametre temeljene na populacijskom PK modelu.

Tablica 4: PK parametri (geometrijska srednja vrijednost (% CV)) temeljeno na kromogenom testu*

PK parametar	≥ 18 godina N=109	12-<18 godina N=23	6-<12 godina N=27	0-<6 godina 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)

* Temeljeno na procjenama populacijske PK

**AUC izračunata za dozu od 50 IU/kg

Ponovljena PK mjerenja nakon 6 do 12 mjeseci profilaktičkog liječenja lijekom Iblias nisu ukazivala na nikakve značajne promjene PK obilježja nakon dugotrajnog liječenja.

U internacionalnom ispitivanju u kojem je sudjelovao 41 klinički laboratorij procijenjena je učinkovitost lijeka Iblias pri korištenju FVIII:C testova te je uspoređena s lijekom na tržištu koji sadrži rFVIII pune duljine. Dobiveni su dosljedni podaci za oba lijeka. FVIII:C za lijek Iblias može se mjeriti u plazmi jednostupanjskim testom koagulacije kao i kromogenim testom primjenom rutinskih metoda u laboratoriju.

Analiza svih zabilježenih prirasta po jedinici doze u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Iblias dolazi do medijana porasta od > 2% (> 2 IU/dl) po IU/kg tjelesne težine. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz ljudske plazme. Nije bilo značajne promjene tijekom razdoblja liječenja od 6 do 12 mjeseci.

Tablica 5: Rezultati prirasta po jedinici doze u fazi III

Ispitanici	N=115
Rezultati kromogenog testa medijan; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Rezultati jednostupanjskog testa medijan; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju sigurnosne farmakologije *in vitro* genotoksičnosti i kratkotrajnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza dulja od 5 dana, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Takva se ispitivanja ne smatraju značajnima zbog stvaranja protutijela na heterologne ljudske proteine u životinja. (Takoder, FVIII je intrinzični protein za koji nije poznato da ima bilo kakve reproduktivne ili kancerogene učinke.)

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza

histidin

glicin

natrijev klorid

kalcijev klorid

polisorbat 80

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Za rekonstituciju i injiciranje smiju se koristiti samo priloženi infuzijski setovi jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII na unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene nakon rekonstitucije dokazana je za razdoblje od 3 sata pri sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon rekonstitucije treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se čuva u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C u ograničenom razdoblju od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog razdoblja od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Iblias sadrži:

- jednu bočicu koja sadrži prašak (bočica od 10 ml od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim čepom od halogenobutilne gume i aluminijskim zatvaračem)
- jednu bočicu koja sadrži otapalo (bočica od 6 ml od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zatvaračem)
- dodatno pakiranje s:
 - 1 pribor za prijenos tekućine s filterom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 setom za venepunkciju
 - 1 jednokratnom štrcaljkom od 5 ml
 - 2 gazice natopljene alkoholom za jednokratnu uporabu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u uputi o lijeku koja je priložena uz Iblias.

Rekonstituirani lijek je bistra i bezbojna otopina.

Iblias prašak smije se rekonstituirati samo otapalom (2,5 ml ili 5 ml vode za injekcije) pomoću priloženog sterilnog pribora za prijenos tekućine s filterom za bočicu. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je bilo koji dio sadržan u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Nakon rekonstitucije otopina je bistra. Rekonstituirane lijekove za parenteralnu primjenu prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Iblias nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon rekonstitucije uvlači kroz pribor za prijenos tekućine s filterom za bočicu u sterilnu jednokratnu štrcaljku (oboje isporučeno). Iblias treba rekonstituirati i primijeniti pomoću pribora (nastavak za bočicu, bočicu s vodom za injekcije, jednokratna štrcaljka, set za venepunkciju) priloženog u pakiranju.

Rekonstituirani lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže uporabom nastavka za bočicu.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. veljača 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BILOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjen RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

- **Obveze za provođenje mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti nakon stavljanja lijeka u promet: Kako bi se ispitala sigurnosti i djelotvornost lijeka Iblias u prethodno neliječenih bolesnika, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate ispitivanja u tijeku „13400 –Leopold Kids Part B“	12/2018
Ispitivanje djelotvornosti nakon stavljanja lijeka u promet: Kako bi se ispitala sigurnosti i djelotvornost lijeka Iblias u dugotrajnom liječenju, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate ispitivanja u tijeku „13400 –Leopold Kids extension“	12/2020

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Ibias 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Ibias 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Ibias 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Ibias 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Ibias 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVODENJE DJELATNIH TVARI

1 bočica: 250 IU oktokoga alfa (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
1 bočica: 500 IU oktokoga alfa (200 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
1 bočica: 1000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
1 bočica: 2000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
1 bočica: 3000 IU oktokoga alfa (600 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, histidin, glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, polisorbit 80.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom.
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije.
1 bočica s 5 ml vode za injekcije.
Jedno pakiranje s priborom za primjenu sadrži:
- 1 pribor za prijenos tekućine s filterom 20/20 [Mix2Vial]
- 1 setom za venepunkciju
- 1 jednokratnom štrcaljkom od 5 ml
- 2 gazice natopljene alkoholom za jednokratnu uporabu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu ne odlagati u hladnjak.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/x1077/001 - Iblias 250 IU
EU/1/15/1077/002 - Iblias 500 IU
EU/1/15/1077/003 - Iblias 1000 IU
EU/1/15/1077/004 - Iblias 2000 IU
EU/1/15/1077/005 - Iblias 3000 IU

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ibias 250
Ibias 500
Ibias 1000
Ibias 2000
Ibias 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Iblias 250 IU prašak za otopinu za injekciju
Iblias 500 IU prašak za otopinu za injekciju
Iblias 1000 IU prašak za otopinu za injekciju
Iblias 2000 IU prašak za otopinu za injekciju
Iblias 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU (oktokoga alfa) (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
500 IU (oktokoga alfa) (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
1000 IU (oktokoga alfa) (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
2000 IU (oktokoga alfa) (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
3000 IU (oktokoga alfa) (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S VODOM ZA INJEKCIJE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml [za pripremu za primjenu jačina od 250/500/1000 IU]

5,0 ml [za pripremu za primjenu jačina od 2000/3000 IU]

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Iblias 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Iblias 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Iblias i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Iblias
3. Kako primjenjivati Iblias
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iblias
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Iblias i za što se koristi

Iblias je lijek koji kao djelatnu tvar sadrži rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII, također zvan oktokog alfa. Iblias je pripremljen rekombinantnom tehnologijom bez dodavanja sastojaka ljudskog ili životinjskog porijekla tijekom proizvodnje. Faktor VIII je bjelančevina koja se prirodno nalazi u krvi i pomaže u njenom zgrušavanju.

Iblias se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Iblias

Nemojte primjenjivati Iblias

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2).
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte primijeniti Iblias. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije primjene ovog lijeka.

Upozorenja i mjere opreza

Budite posebno oprezni s lijekom Iblias i obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako:

- se u Vas javi stezanje u prsištu, omaglica (koja se javlja i nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja), koprivnjača, osip praćen svrbežom (urtikarija), zviždanje u prsima, ili mučnina ili

nesvjestica. To mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije) na Iblias. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- se uobičajenom dozom lijeka Iblias ne zaustavlja krvarenje. Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka Iblias odmah se obratite liječniku.
- ste prethodno već razvili inhibitore faktora VIII na drugi lijek. Ako počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor ponovno pojavi.
- Vam je rečeno da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti.
- Vam je potrebno postaviti centralni venski kateter za primjenu lijeka Iblias možete imati povećan rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i Iblias

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na bolesnike bilo koje dobi, odrasle i djecu.

Trudnoća i dojenje i

Iskustva u primjeni lijekova s faktorom VIII tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna budući da se hemofilija A rijetko javlja u žena. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Utjecaj lijeka Iblias na mušku ili žensku plodnost nije vjerojatan, budući da se djelatna tvar prirodno nalazi u tijelu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako imate omaglicu ili druge simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok se reakcija ne povuče.

Iblias sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi te se stoga smatra da sadrži zanemarive količine natrija.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se svaki put kad primijenite Iblias zabilježe naziv i broj serije lijeka.

3. Kako primjenjivati Iblias

Liječenje lijekom Iblias će započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom A. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje krvarenja

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Dozu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek treba prilagoditi potrebama pojedinog bolesnika. Količina i učestalost uzimanja lijeka Iblias ovise o brojnim čimbenicima kao što su:

- Vaša tjelesna težina
- težina hemofilije
- mjesto i težina krvarenja
- prisutnost inhibitora te visina titra inhibitora
- potrebna razina faktora VIII.

Prevenција krvarenja

Ako Iblias primijenjujete za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine koje se injiciraju dva ili tri puta tjedno. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći vremenski razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Snažno se preporučuje provođenje laboratorijskih testova na plazmi u odgovarajućim vremenskim razmacima kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja u vidu analize koagulacije nužno je osobito u slučaju velikih kirurških zahvata.

Primjena u djece i adolescenata

Iblias se može primjenjivati u djece bilo koje dobi. U djece mlađe od 12 godina mogu biti potrebne veće doze ili češća primjena injekcija u odnosu na odrasle.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za kontrolu krvarenja biti potrebna veća doza lijeka Iblias. Ako se krvarenje ne uspije kontrolirati ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati drugi lijek.

Ako biste željeli dodatne informacije obratite se svom liječniku.

Nemojte povećavati dozu lijeka Iblias kako biste kontrolirali krvarenje bez provjere s liječnikom.

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći koliko često i u kojim vremenskim razmacima se primjenjuje ovaj lijek.

Uglavnom, liječenje hemofilije lijekom Iblias traje tijekom cijelog života.

Kako se daje lijek Iblias

Ovaj lijek namijenjen je za injekciju u venu tijekom 2 do 5 minuta, ovisno o ukupnom volumenu i Vašoj razini podnošljivosti te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.

Kako se lijek Iblias priprema za primjenu

Koristite samo dijelove koji su priloženi u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio sadržan u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Pripremljeni lijek prije primjene morate filtrirati kako biste iz otopine uklonili moguće čestice.

Filtrirate tako da primijenjujete Mix2Vial nastavak.

Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte primjenjivati otopine koje sadrže vidljive čestice ili su zamucene. Strogo se pridržavajte uputa liječnika te slijedite **detaljne upute za pripremu za primjenu i primjenu koje se nalaze na kraju ove upute o lijeku.**

Ako primijenite više lijeka Iblias nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII. Ako ste primijenili više lijeka Iblias nego što ste trebali, recite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Iblias

- Primijenite odmah uzmete sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.
- **Nemojte** primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Iblias

Nemojte prestati uzimati Iblias bez provjere s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s ovim lijekom, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **alergijske reakcije** ili anafilaktički šok ((manje često, teške alergijske reakcije koje utječu na krvni tlak i disanje). Ako se jave alergijske ili anafilaktičke reakcije, **odmah zaustavite injekciju/infuziju i razgovarajte sa svojim liječnikom**. Bilo koji od sljedećih simptoma **tijekom injekcije/infuzije** može biti rano upozorenje za alergijske i anafilaktičke reakcije:

- stezanje u prsištu/opće loše osjećanje
- omaglica
- blaga hipotenzija (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučnina

Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Druge moguće nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika):

- povećanje limfnih čvorova (oticanje ispod kože vrata, pazuha ili prepona)
- palpitacije (osjećaj da Vam srce lupa jako, ubrzano ili nepravilno)
- ubrzani otkucaji srca
- bol ili nelagoda u trbuhu
- probavne tegobe
- vrućica
- bol ili nelagoda u prsištu
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. krvarenje pod kožom, jak svrbež, oticanje, osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)
- glavobolja
- omaglica
- poteškoće s usnivanjem
- osip/osip praćen svrbežom

Manje često /mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika):

- alergijske reakcije
- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)
- urtikarija (osippraćen svrbežom)
- navale crvenila (crvenilo lica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Iblis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Lijek čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci ako ga držite u vanjskom pakiranju. Ako čuvate ovaj lijek na sobnoj temperaturi rok valjanosti mu ističe nakon 12 mjeseci ili datuma isteka roka valjanosti, ovisno o tome koji nastupi ranije.

Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** odlagati u hladnjak. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopinazamućena.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Iblis sadrži

Prašak

Djelatna tvar je ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa). Svaka bočica lijeka Iblis sadrži nominalno 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU oktokoga alfa.

Pomoćne tvari su saharoza, histidin, glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, polisorbitat 80 (*pogledajte kraj dijela 2*).

Otapalo

Voda za injekcije.

Kako Iblis izgleda i sadržaj pakiranja

Iblis se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra.

Svako pakiranje ovog lijeka sadrži komponente za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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


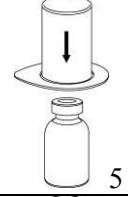
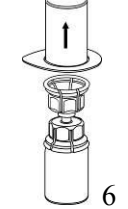



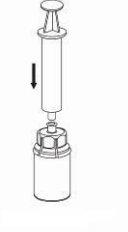
United Kingdom

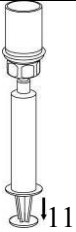

CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Detaljnje upute za pripremu za primjenu i primjenu lijeka Iblis uz pomoć Mix2Vial nastavka:

1. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.	
2. Obje neotvorene bočice ugrijte u rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).	
3. Pobrinite se da zatvarači s bočica s lijekom i otapalom budu skinuti te da se čepovi prebrišu antiseptičnom otopinom i ostave da se osuše prije otvaranja pakiranja Mix2Vial nastavka .	
4. Otvorite pakiranje Mix2Vial nastavka skidanjem pokrova. Nemojte vaditi Mix2Vial nastavak iz blister pakiranja!	
5. Stavite bočicu s otapalom na ravnu, čistu površinu i čvrsto ju držite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak na plavom kraju nastavka ravno kroz čep bočice s otapalom.	
6. Pažljivo skinite blister pakiranje sa Mix2Vial seta držeći ga za rub i povlačeći blister okomito prema gore. Provjerite da skidate samo blister pakiranje, a ne cijeli Mix2Vial set.	
7. Stavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Okrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim Mix2Vial setom i gurnite šiljak na prozirnom kraju nastavka ravno kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski teći u bočicu s lijekom.	
8. Držeći jednom rukom dio Mix2Vial seta na strani bočice s lijekom, a drugom rukom dio Mix2Vial seta na strani bočice s otapalom, odvijte ih u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i pažljivo razdvojite u dva dijela. Bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim dijelom Mix2Vial seta bacite.	
9. Nježno vrtite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim dijelom nastavka sve dok se tvar potpuno ne otopi. Ne tresite bočicu. Prije primjene vizualno provjerite prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine koje sadrže vidljive čestice ili koje su zamućene.	
10. Uvucite zrak u praznu sterilnu štrcaljku. Dok bočica s lijekom stoji uspravno, spojite štrcaljku na luer lock nastavak Mix2Vial nastavka okrećući ju u smjeru kazaljke na satu. Injicirajte zrak u bočicu s lijekom.	

<p>11. Držeći klip štrcaljke stisnut, okrenite bočicu naopako i uvucite otopinu u štrcaljku polako povlačeći klip.</p>	
<p>12. Kada je otopina povučena u štrcaljku, čvrsto držite tijelo štrcaljke (držeći ju okrenutu klipom prema dolje) i odvojite prozirni dio Mix2Vial nastavka od štrcaljke okrećući ju u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Držite štrcaljku usmjerenu prema gore i potiskujte klip dok sav zrak ne izađe iz štrcaljke.</p>	
<p>13. Postavite povjesku na ruku.</p>	
<p>14. Odredite mjesto injiciranja i očistite kožu kompresom natopljenom alkoholom.</p>	
<p>15. Ubodite venu te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.</p>	
<p>16. Pustite da krv teče prema otvorenom kraju seta za venepunkciju i zatim pričvrstite štrcaljku s otopinom. Pobrinite se da krv ne uđe u štrcaljku.</p>	
<p>17. Uklonite povjesku.</p>	
<p>18. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz 2 do 5 minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzinu primjene trebate odrediti na temelju Vaše podnošljivosti, ali ne bi trebala biti veća od 2 ml po minuti.</p>	
<p>19. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, koristite novu štrcaljku s lijekom pripremljenim kako je opisano iznad.</p>	
<p>20. Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Na ispruženoj ruci čvrsto držite jastučić na mjestu injiciranja tijekom otprilike 2 minute. Na kraju lagano stisnite mjesto injiciranja zavojem te razmotrite primjenu flastera.</p>	

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Liječenje prirođene hemofilije trenutno se temelji na preventivnoj ili prema potrebi, na zamjenskoj terapiji koagulacijskim faktorom VIII (FVIII). Zamjenska terapija faktorom VIII može se općenito razvrstati na dva velika razreda lijekova, one s faktorom VIII dobivenim iz plazme (pdFVIII) i s rekombinantnim faktorom VIII (rFVIII). U Europskoj uniji odobrena je primjena širokog raspona lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII.

Glavna komplikacija u terapiji faktorom VIII je stvaranje IgG aloprotutijela (inhibitora) koja neutraliziraju aktivnost faktora VIII te uzrokuju gubitak kontrole nad krvarenjem. Liječenje bolesnika koji su razvili inhibitore potrebno je pažljivo prilagoditi pojedincu te je moguća rezistencija na terapiju.

Terapija faktorom VIII dobivenim iz plazme i rekombinantnim faktorom VIII može dovesti do razvoja inhibitora (ispitano metodom Nijmegen testa Bethesda i određeno kao $\geq 0,6$ Bethesda jedinica (BU) za „nizak titar“ inhibitora i ≥ 5 BU za „visok titar“ inhibitora).

Do razvoja inhibitora u bolesnika s hemofilijom A koji dobivaju lijekove s faktorom VIII uglavnom dolazi u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ovi) ili minimalno liječenih bolesnika (MTP-ovi) tijekom prvih 50 dana izlaganja (ED) liječenju. Manja je vjerojatnost nastanka inhibitora u prethodno liječenih bolesnika (PTP-ovi).

Poznati čimbenici rizika za razvoj inhibitora mogu se grupirati prema čimbenicima povezanim s bolesnicima i s liječenjem:

- Čimbenici rizika povezani s bolesnicima uključuju mutaciju gena F8, težinu hemofilije, etnicitet, obiteljsku povijest razvoja inhibitora i možda građu HLA DR-a (ljudski leukocitni antigen DR).
- Čimbenici povezani s liječenjem uključuju intenzitet izloženosti, broj dana izlaganja liječenju, veću rizičnost liječenja prema potrebi u odnosu na profilaksu, osobito u kontekstu signala opasnosti kao što je trauma ili kirurški zahvat, a prvo liječenje u mlađoj životnoj dobi predstavlja veći rizik.

I dalje nije sigurno postoje li značajne razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između različitih vrsta lijekova za zamjensku terapiju faktorom VIII. Biološki je vjerojatno da postoje različitosti između lijekova u svakom razredu lijekova s faktorom VIII te slijedom toga i razlike u rizicima između pojedinih lijekova. Razred lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme sastoji se od lijekova s von Willebrandovim faktorom (VWF) ili bez njega, a oni s VWF-om sadržavaju različite razine VWF-a. Neka eksperimentalna ispitivanja ukazala su na ulogu VWF-a u sprječavanju antigen prezentirajućih stanica u prepoznavanju epitopa faktora VIII, čime se smanjuje imunogenost, iako je to i dalje spekulativno. Von Willebrandov faktor ne nalazi se u rekombinantnom faktoru VIII, ali postoji znatna heterogenost unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, na primjer zbog različitih proizvodnih procesa i širokog raspona lijekova koje su različiti proizvođači proizveli tijekom posljednjih 20 godina. Ti različiti proizvodni procesi (uključujući korištenje različitih staničnih linija za izrađivanje lijekova s rekombinantnim faktorom VIII) može teoretski dovesti do razlika u imunogenosti.

U svibnju 2016. u časopisu *New England Journal of Medicine*¹ objavljeno je otvoreno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje se bavilo incidencijom inhibitora u dvama razredima lijekova (s faktorom VIII dobivenim iz plazme u odnosu na lijekove s rekombinantnim faktorom VIII). Ovo ispitivanje, poznato kao SIPPET ispitivanje (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers – ispitivanje inhibitora u male djece izložene lijekovima proizvedenima iz plazme),

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)

provedeno je kako bi se ocijenio relativni rizik od inhibitora u bolesnika liječenih faktorom VIII dobivenim iz plazme u odnosu na bolesnike liječene rekombinantnim faktorom VIII. Ispitivanje je pokazalo da je incidencija svih inhibitora bila veća za 87 % u bolesnika liječenih lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u odnosu na one liječene lijekovima s faktorom VIII dobivenim iz plazme (koji su sadržavali VWF) (omjer rizika 1,87; 95 % CI, 1,17 do 2,96).

Njemački institut Paul-Ehrlich pokrenuo je 6. srpnja 2016. postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka te zatražio od PRAC-a da ocijeni mogući utjecaj ispitivanja SIPPET na odobrenja za stavljanje u promet odgovarajućih lijekova s faktorom VIII te da izda preporuku o tome treba li ih zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati i treba li provesti mjere za smanjivanje rizika. Upućivanje je usmjereno na rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika.

Nastavno na nedavnu objavu ispitivanja SIPPET, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo je da ocijene mogući učinak rezultata ovog ispitivanja i druge relevantne sigurnosne podatke o razvoju inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika na odobrenja za stavljanje u promet njihovih lijekova s faktorom VIII, uključujući razmatranja o mjerama za smanjivanje rizika.

Vodeći autori ispitivanja SIPPET također su pozvani da odgovore na popis pitanja o metodama i nalazima ispitivanja te da svoje zaključke iznesu na plenarnoj sjednici PRAC-a u veljači 2017. PRAC je u donošenju zaključka također uzeo u obzir informacije koje su vodeći autori ispitivanja SIPPET dostavili tijekom upućivanja.

Klinička rasprava

Objavljena opservacijska ispitivanja

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet pozivali su se u odgovorima na niz objavljenih opservacijskih ispitivanja (između ostalih, CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) koja su nastojala ocijeniti sve razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između razreda lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII, kao i sve razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između lijekova unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII.

Ta su ispitivanja imala različite rezultate te podliježu ograničenjima opservacijskih ispitivanja, osobito mogućoj pristranosti u odabiru. Rizik od razvoja inhibitora ovisi o više uzroka (pored mogućih specifičnih rizika lijeka), a takva ispitivanja nisu uvijek bila uspješna u prikupljanju informacija o relevantnim kovarijablama i odgovarajućoj prilagodbi analize. Rezidualni zbunjujući učinci neizbježno su doveli do znatne nesigurnosti. Nadalje, tijekom vremena došlo je do promjena u proizvodnim procesima pojedinih lijekova i promjena u režimima liječenja između centara, stoga isti uvjeti usporedbe lijekova nisu uvijek mogući. Ti čimbenici stvaraju poteškoće u kontroli takvih ispitivanja i tumačenju rezultata.

U ispitivanju CANAL² nisu utvrđeni dokazi o različitosti razreda, uključujući lijekove s faktorom VIII dobivenim iz plazme koji su sadržavali znatne količine von Willebrandova faktora; za „klinički relevantne“ inhibitore prilagođeni omjer rizika bio je 0,7 (95 % CI 0,4 do 1,1), a za inhibitore visokog titra (≥ 5 BU) bio je 0,8 (95 % CI 0,4 do 1,3).

U ispitivanju RODIN/Pednet³ također nisu utvrđeni dokazi o različitosti razreda u pogledu rizika od inhibitora između svih lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom

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>

VIII. Za „klinički relevantne“ inhibitore prilagođeni omjer rizika bio je 0,96 (95% CI 0,62 do 1,49), a za inhibitore visokog titra (≥ 5 BU/ml) bio je 0,95 (95 % CI 0,56 do 1,61). Međutim, u ispitivanju su utvrđeni dokazi povećanog rizika od inhibitora (svih i visokog titra) kod druge generacije rekombinantnog faktora VIII oktokog alfa (lijekovi Kogenate FS / Helixate NexGen) u usporedbi s trećom generacijom rekombinantnog faktora VIII oktokog alfa (isključivo prema podacima za lijek Advate).

Slično ispitivanju RODIN/Pednet, u ispitivanju UKHCDO utvrđen je znatno povećan rizik od inhibitora (svih i visokog titra) za lijekove Kogenate FS / Helixate NexGen (druga generacija rekombinantnog faktora VIII) u usporedbi s lijekom Advate (treća generacija rekombinantnog faktora VIII). No to je postalo beznačajno nakon što su isključeni bolesnici iz Ujedinjene Kraljevine (također obuhvaćeni ispitivanjem RODIN/Pednet). Također su utvrđeni dokazi povećanog rizika povezanog s lijekom Refacto AF (još jedna treća generacija rekombinantnog faktora VIII) u usporedbi s lijekom Advate, ali samo za razvoj svih inhibitora. Kao i ispitivanje UKHCDO, ispitivanje FranceCoag također nije utvrdilo statistički značajan povećan rizik povezan s bilo kojim lijekom s rekombinantnim faktorom VIII u usporedbi s lijekom Advate nakon što su isključeni bolesnici iz Francuske (također obuhvaćeni ispitivanjem RODIN/Pednet).

Prije trenutnog upućivanja zabilježeno je da je PRAC već razmatrao implikacije ispitivanja RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag za odobrenja za stavljanje u promet lijekova s faktorom VIII u EU-u. PRAC je 2013. zaključio da nalazi ispitivanja RODIN/Pednet nisu bili dostatno pouzdani da bi se mogao donijeti zaključak da su, u usporedbi s drugim lijekovima, lijekovi Kogenate FS / Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII. PRAC je 2016. razmotrio nalaze meta-analize svih triju ispitivanja (ispitivanja RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag) te je ponovno zaključio da trenutno dostupni dokazi ne potvrđuju da su lijekovi Kogenate Bayer / Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII u usporedbi s drugim lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u prethodno neliječenih bolesnika.

Ispitivanja koja su proveli nositelji odobrenja za stavljanje u promet

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su analizu razvoja inhibitora niskog i visokog titra u prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (faktor VIII < 1 %) iz svih kliničkih i opservacijskih ispitivanja njihovih lijekova, zajedno s kritičkom raspravom o ograničenjima tih ispitivanja.

Podatci su prikupljeni iz vrlo širokog raspona heterogenih ispitivanja različitih lijekova provedenih tijekom vremena. Većina je tih ispitivanja bila mala i nisu bila posebno osmišljena za procjenu rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A. Ispitivanja su imala uglavnom jednu skupinu te ne pružaju podatke potrebne za provođenje komparativne analize (između lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i lijekova s rekombinantnim faktorom VIII u obliku usporedbe razreda ili unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII). Međutim, opće procjene stopa pojave inhibitora iz tih ispitivanja pojedinačnih lijekova uglavnom su u skladu s nalazima velikih opservacijskih ispitivanja.

U većim i relevantnijim ispitivanjima lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme, zabilježene stope pojave inhibitora (često nije navedeno jesu li niskog ili visokog titra) bile su u rasponu od 3,5 % do 33 %, s većim dijelom u rasponu od 10 % do 25 %. Međutim, u mnogo slučajeva dostavljene su nedostatne informacije o metodama, populacijama bolesnika i prirodi inhibitora da bi se informacije mogle ocijeniti u kontekstu podataka objavljenih u skorije vrijeme. Za većinu lijekova s rekombinantnim faktorom VIII dostupne su novije i relevantnije informacije iz kliničkih ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima. Raspon stopa pojave inhibitora u tim ispitivanjima kreće se od 15 % do 38 % za sve inhibitore te od 9 % do 22,6 % za inhibitore visokog titra, tj. u rasponu učestalosti „vrlo često“.

PRAC je također razmotrio privremene rezultate koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili iz ispitivanja u tijeku koja provode CSL (CRD019_5001) i Bayer (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Nadalje, PRAC je pregledao klinička ispitivanja i znanstvenu literaturu o *de novo* inhibitorima u prethodno liječenih bolesnika. Analiza je pokazala da je učestalost razvoja inhibitora u prethodno liječenih bolesnika znatno niža u odnosu na prethodno neliječene bolesnike. Dostupni podatci pokazali su da se u brojnim ispitivanjima, uključujući registar EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), učestalost može razvrstati kao „manje česta“.

Ispitivanje SIPPET

Ispitivanje SIPPET bilo je otvoreno, randomizirano, multicentrično, multinacionalno ispitivanje koje je istraživalo incidenciju neutralizirajućih alo-protutijela u bolesnika s teškom prirođenom hemofilijom A (koncentracija faktora VIII u plazmi < 1 %) pri primjeni koncentrata faktora VIII dobivenog iz plazme ili rekombinantnog faktora VIII. Obuhvaćeni su bolesnici sa 42 lokacije koji su ispunjavali uvjete (< šest godina, muški, teška hemofilija A, prethodno neliječeni bilo kojim koncentratom faktora VIII ili samo minimalno liječeni komponentama krvi). Primarni i sekundarni ishodi procjenjivani u ispitivanju bili su incidencija svih inhibitora ($\geq 0,4$ BU/ml), odnosno incidencija inhibitora visokog titra (≥ 5 BU/ml).

Inhibitori su se razvili u 76 bolesnika, od kojih je 50 imalo inhibitore visokog titra (≥ 5 BU). Inhibitori su se razvili u 29 od 125 bolesnika liječenih faktorom VIII dobivenim iz plazme (20 bolesnika imalo je inhibitore visokog titra) i u 47 od 126 bolesnika liječenih rekombinantnim faktorom VIII (30 bolesnika imalo je inhibitore visokog titra). Kumulativna incidencija svih inhibitora bila je 26,8 % (interval pouzdanosti od 95 % [CI], 18,4 do 35,2) za faktor VIII dobiven iz plazme i 44,5 % (95 % CI, 34,7 do 54,3) za rekombinantni faktor VIII; kumulativna incidencija inhibitora visokog titra bila je 18,6 % (95 % CI, 11,2 do 26,0) odnosno 28,4 % (95 % CI, 19,6 do 37,2). U modelima Coxove regresije za primarni ishod svih inhibitora rekombinantni faktor VIII bio je povezan s 87 % većom incidencijom u odnosu na faktor VIII dobiven iz plazme (omjer rizika 1,87; 95 % CI, 1,17 do 2,96). Ta je povezanost dosljedno zabilježena u multivarijabilnoj analizi. Za inhibitore visokog titra omjer rizika iznosio je 1,69 (95 % CI, 0,96 do 2,98).

Ad hoc sastanak stručne skupine

PRAC je tijekom *ad hoc* sastanka razmotrio stajališta stručnjaka. Mišljenje stručne skupine bilo je da su razmotreni relevantni i dostupni izvori podataka. Stručna je skupina navela da su potrebni dodatni podatci kako bi se ustanovilo postoje li klinički relevantne različitosti u učestalosti razvoja inhibitora između različitih lijekova s faktorom VIII te da bi takve podatke u načelu trebalo prikupljati za svaki lijek zasebno jer će biti teško donijeti općenite zaključke o stupnju imunogenosti na temelju različitih razreda lijekova (rekombinantni i dobiveni iz plazme).

Stručnjaci su također smatrali da je stupanj imunogenosti različitih lijekova u cijelosti primjereno opisan uz izmjene u sažetku opisa svojstava lijeka koje je PRAC predložio, u kojima je istaknuta klinička relevantnost razvoja inhibitora (osobito inhibitora niskog titra u odnosu na inhibitore visokog titra), kao i raspon učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika. Stručnjaci su također predložili ispitivanja kojima bi se

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.

dodatno opisala imunogena svojstva lijekova s faktorom VIII (npr. mehanistička, opservacijska ispitivanja).

Rasprava

PRAC je zaključio da je ispitivanje SIPPET, kao prospektivno randomizirano ispitivanje, izbjeglo mnoga ograničenja izvedbe opservacijskih ispitivanja i ispitivanja na temelju registra koja su do danas provedena radi procjene rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika. Međutim, PRAC smatra da u nalazima ispitivanja SIPPET postoje nejasnoće koje onemogućuju donošenje zaključka da postoji veći rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika koji su liječeni lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u odnosu na lijekove s faktorom VIII dobivenim iz plazme koji su ispitivani u ovom kliničkom ispitivanju, kako je objašnjeno u nastavku:

- Analiza ispitivanja SIPPET ne omogućuje donošenje specifičnih zaključaka o lijeku jer se odnosi samo na mali broj određenih lijekova s faktorom VIII. Izvedba i snaga ispitivanja nisu omogućili stvaranje dostatnih podataka specifičnih za lijek te stoga ni donošenje zaključaka o riziku od razvoja inhibitora za pojedine lijekove. Konkretno, samo je 13 bolesnika (10 % od skupine koja je primila faktor VIII) primilo treću generaciju lijeka s rekombinantnim faktorom VIII. Međutim, unatoč nedostatku pouzdanih dokaza koji podupiru razlike u pogledu rizika između lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, ne mogu se isključiti razlike u rizicima jer je riječ o heterogenom razredu lijekova različitih sastava i formulacija. Stoga je prisutan visok stupanj nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja SIPPET na cijeli razred lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, osobito na lijekove s rekombinantnim faktorom VIII koji su nedavno odobreni i nisu obuhvaćeni ispitivanjem SIPPET.
- Ispitivanje SIPPET ima metodološka ograničenja, a posebno je nesigurno je li postupak randomizacije (veličina bloka = 2) doveo do pristranosti u odabiru.
- Također su postojala odstupanja od završnog protokola i plana statističke analize. Nedoumice u pogledu statistike odnose se na činjenicu da nije objavljena prethodno specificirana primarna analiza i činjenicu da je ispitivanje prekinuto u ranoj fazi nakon objave ispitivanja RODIN u kojem je navedeno da bi lijek Kogenate FS mogao biti povezan s povećanim rizikom od stvaranja inhibitora. Iako se to nije moglo spriječiti, prekid otvorenog ispitivanja u ranoj fazi ukazuje na mogućnost pristranosti ispitivača i povećanu vjerojatnost da se utvrdi nepostojeći učinak.
- Režimi liječenja u EU-u razlikuju se od onih u ispitivanju SIPPET. Stoga je upitna relevantnost za kliničku praksu u EU-u (prema tome i za lijekove koji podliježu tom postupku). Nije sigurno mogu li se nalazi ispitivanja SIPPET ekstrapolirati na rizik od inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika u trenutačnoj kliničkoj praksi u EU-u jer su modalitet i intenzitet liječenja u prethodnim ispitivanjima navedeni kao mogući čimbenici rizika za razvoj inhibitora. Važno je napomenuti da sažetci opisa svojstava lijekova u EU-u ne uključuju izmijenjenu profilaksu (kako je utvrđeno u ispitivanju SIPPET) kao odobreno doziranje te da nije jasan učinak očite neravnoteže neodređenih drugih kombinacija modaliteta liječenja na nalaze ispitivanja SIPPET. Stoga nije sigurno bi li razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora zabilježene u ispitivanju SIPPET bile vidljive u populacijama bolesnika na standardnom liječenju u drugim zemljama u kojima se modalitet liječenja (tj. primarna profilaksa) razlikuje od one u ispitivanju. Dodatna pojašnjenja koja su pružili autori ispitivanja SIPPET nisu u potpunosti uklonila tu nesigurnost.

Nakon što je razmotrio prethodno navedene rezultate ispitivanja SIPPET, objavljenu literaturu i sve informacije koji su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili, kao i stajališta stručnjaka iznesena na *ad hoc* sastanku stručne skupine, PRAC je zaključio sljedeće:

- Utvrđen je rizik od razvoja inhibitora kod lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i lijekova s rekombinantnim faktorom VIII. Iako je u kliničkim ispitivanjima pojedinih lijekova utvrđen ograničen broj slučajeva razvoja inhibitora, riječ je uglavnom o malim ispitivanjima s metodološkim ograničenjima ili ispitivanjima čija izvedba nije primjerena za procjenu tog rizika.
- Lijekovi s faktorom VIII su heterogeni te se ne može isključiti vjerojatnost različitih stopa razvoja inhibitora između pojedinih lijekova.
- U pojedinim ispitivanjima utvrđen je širok raspon razvoja inhibitora za različite lijekove, no izravna usporedivost rezultata ispitivanja je upitna jer su tijekom vremena korištene raznolike metode ispitivanja i populacije bolesnika.
- Ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, posebno na lijekove (uključujući nedavno odobrene lijekove) koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima.
- Naposljetku, PRAC je napomenuo da do današnjeg dana većina ispitivanja koja procjenjuju razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između razreda lijekova s faktorom VIII podliježe mnoštvu mogućih metodoloških ograničenja te smatra da ne postoje jasni i dosljedni dokazi koji na temelju dostupnih podataka ukazuju na različitosti u relativnom riziku između razreda lijekova s faktorom VIII. Točnije, nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je preporučio ažuriranje dijelova 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, kao i dijelova 2. i 4. upute o lijeku za lijekove s faktorom VIII indicirane za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) kako slijedi:

- Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka treba izmijeniti kako bi uključivao upozorenje o kliničkoj važnosti nadzora razvoja inhibitora faktora VIII u bolesnika (posebice upozorenje o kliničkim posljedicama inhibitora niskog titra u odnosu na inhibitore visokog titra).
- U pogledu dijelova 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, PRAC je primijetio da se za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koja ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora, takve izjave treba ukloniti. Dostupni podatci podupiru učestalost razvoja inhibitora faktora VIII unutar raspona učestalosti „vrlo često” u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često” u prethodno liječenih bolesnika, stoga PRAC preporučuje da se sažetci opisa svojstava lijeka usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek. Za lijekove kod kojih je u dijelu 4.2. za prethodno neliječene bolesnike navedena sljedeća izjava: „< Prethodno neliječeni bolesnici. Sigurnost i djelotvornost {(Novoizumljeno) ime} u prethodno neliječenih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. >”, ne navodi se prethodno navedena učestalost za prethodno neliječene bolesnike. U pogledu dijela 5.1., treba ukloniti sva upućivanja na ispitivanja razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika, osim ako su ispitivanja provedena u skladu s Planom istraživanja u pedijatrijskoj populaciji ili ako ispitivanja navode pouzdane dokaze o učestalosti inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika koja je manja od „vrlo često” ili se

za prethodno liječene bolesnike razlikuje od „manje često“ (kako je utvrđeno u prilogima izvješća o procjeni dokumentacije o lijeku PRAC-a).

Nastavno na procjenu svih odgovora koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio za susoktokog alfa (Obizur), PRAC je mišljenja da se ishod ovog postupka upućivanja iz članka 31. ne odnosi na ovaj lijek s obzirom na indikaciju lijeka Obizur (stečena hemofilija A uzrokovana inhibicijskim protutijelima na endogeni faktor VIII) i različitu ciljnu populaciju.

Omjer koristi i rizika

Na temelju postojećih dokaza iz ispitivanja SIPPET, kao i podataka iz pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja koji su navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet, te stajališta stručnjaka iznesenih na *ad hoc* sastanku stručne skupine, PRAC je donio zaključak da postojeći dokazi ne dokazuju na jasan i dosljedan način postojanje statistički i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme. Ne mogu se izvesti zaključci o ulozi von Willebrandova faktora u zaštiti od razvoja inhibitora.

Budući da je riječ o heterogenim lijekovima, to ne isključuje mogućnost da će pojedini lijekovi biti povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u tekućim ili budućim ispitivanjima na prethodno neliječenim bolesnicima.

U pojedinim ispitivanjima utvrđen je širok raspon učestalosti inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika za različite lijekove, a ispitivanje SIPPET nije bilo osmišljeno za razlikovanje pojedinačnih lijekova u razredima. S obzirom na veliku razliku metoda ispitivanja i populacija bolesnika koje su tijekom vremena ispitivane, te na nedosljednost nalaza između ispitivanja, PRAC je utvrdio da sveukupni dokazi ne podupiru zaključak da razred lijekova s rekombinantnim faktorom VIII predstavlja veći rizik za razvoj inhibitora u odnosu na razred lijekova dobivenih iz plazme.

Osim toga, PRAC je primijetio da se u informacijama o lijeku za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koja ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora unutar raspona učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika, PRAC preporučuje da se sažetci opisa svojstava lijeka usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII koji su indicirani za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene (dijelovi 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka).

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja preporuke PRAC-a tijekom sastanka u svibnju 2017., nositelj odobrenja za stavljanje u promet LFB Biomedicaments izrazio je neslaganje s početnom preporukom PRAC-a.

Uzimajući u obzir detaljne razloge koje je naveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet, PRAC je proveo novu procjenu dostupnih podataka u kontekstu preispitivanja.

Rasprava PRAC-a o razlozima za preispitivanje

Ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke

razreda na pojedine lijekove, posebno na lijekove (uključujući nedavno odobrene lijekove) koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima. Nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme.

Ukupno gledano, PRAC ostaje pri zaključku da je u dijelu 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka potrebno navesti standardizirane informacije o učestalosti za lijekove s faktorom VIII u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika, osim ako se za određeni lijek ne dokaže drugi raspon učestalosti u pouzdanim kliničkim ispitivanjima, sa sažetcima rezultata navedenima u dijelu 5.1.

Stručno savjetovanje

PRAC se savjetovao na *ad hoc* sastanku stručne skupine o nekim aspektima koji su bili dio detaljnih razloga koje je podnio LFB Biomedicaments.

Ukupno gledano, stručna skupina poduprla je početne zaključke PRAC-a te je donijela zaključak da je u predloženim informacijama o lijeku navedena dostatna razina informacija kako bi se propisivače lijeka i bolesnike na odgovarajući način izvijestilo o riziku od razvoja inhibitora. Osim informacija o lijeku, nije preporučena dodatna komunikacija o faktorima rizika za razvoj inhibitora ni o dodatnim mjerama za smanjivanje rizika.

Skupina je također donijela zaključak da u sažetku opisa svojstava lijeka ne treba navoditi podatke o učestalosti inhibitora specifične za svaki pojedini lijek jer dostupna ispitivanja nisu primjerene snage za donošenje točnih zaključaka o apsolutnoj učestalosti svakog lijeka ni o relativnoj učestalosti inhibitora između lijekova.

Stručnjaci su istaknuli da treba poticati suradnju između akademske zajednice, industrijskog sektora i regulatora kako bi se putem registara prikupili usklađeni podatci.

Zaključci PRAC-a

Kao zaključak, nastavno na početnu procjenu i postupak preispitivanja, PRAC ostaje pri zaključku da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene (dijelovi 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka).

PRAC je 1. rujna 2017. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII (vidi prilog I. i Prilog A).
- PRAC je pregledao sve dostavljene podatke u pogledu rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika za razrede lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i faktorom VIII dobivenim iz plazme. To obuhvaća objavljenu literaturu (ispitivanje SIPPET⁶), podatke izrađene u pojedinim kliničkim ispitivanjima i niz opservacijskih ispitivanja koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, uključujući podatke izrađene u velikim

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

multicentričnim kohortnim ispitivanjima, podatke koje su dostavila nacionalna nadležna tijela država članica, kao i odgovore koje su pružili autori ispitivanja SIPPET. PRAC je također razmotrio razloge koje je LFB Biomedicaments podnio kao osnovu zahtjeva za preispitivanje preporuke PRAC-a i stajališta iznesena na dvama sastancima stručne skupine održanima 22. veljače i 3. kolovoza 2017.

- PRAC je napomenuo da ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je ukupno uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, a posebno na lijekove koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima.
- PRAC je također zaključio da do danas provedena ispitivanja podliježu mnoštvu metodoloških ograničenja te da, ukupno gledano, ne postoje jasni i dosljedni dokazi koji na temelju dostupnih podataka ukazuju na različitosti u relativnom riziku između razreda lijekova s faktorom VIII. Točnije, nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme. Budući da je riječ o heterogenim lijekovima, to ne isključuje mogućnost da će pojedini lijekovi biti povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u tekućim ili budućim ispitivanjima na prethodno neliječenim bolesnicima.
- PRAC je napomenuo da je utvrđena djelotvornost i sigurnost lijekova s faktorom VIII koji su indicirani za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A. Na temelju dostupnih podataka, PRAC je zaključio da je potrebno ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove s faktorom VIII. Dio 4.4. treba izmijeniti kako bi uključivao upozorenje o kliničkoj važnosti nadzora razvoja inhibitora faktora VIII u bolesnika. U pogledu dijelova 4.8. i 5.1., PRAC je primijetio da se za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koji ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Rezultate kliničkih ispitivanja koja nisu dostatno pouzdana (npr. koja podliježu metodološkim ograničenjima) treba izostaviti iz informacija o lijeku za lijekove s faktorom VIII. Sukladno tome, PRAC je preporučio izmjene informacija o lijeku. Osim toga, budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora unutar raspona učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika, PRAC je preporučio da se informacije o lijeku za te lijekove usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek.

Stoga je PRAC zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII ostaje povoljan te je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.