

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iblias 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A névleges tartalom 250/500/1000/2000/3000 NE humán VIII-as véralvadási faktor injekciós üvegenként.

- Az Iblias 250 NE egy millilitere az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) rekombináns humán VIII-as véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.
- Az Iblias 500 NE egy millilitere az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) rekombináns humán VIII-as véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.
- Az Iblias 1000 NE egy millilitere az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) rekombináns humán VIII-as véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.
- Az Iblias 2000 NE egy millilitere az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) rekombináns humán VIII-as véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.
- Az Iblias 3000 NE egy millilitere az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) rekombináns humán VIII-as véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A hatáserősséget (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az Iblias fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

Az alfa-oktokog (teljes hosszúságú rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor [rDNS]) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Rekombináns DNS-technológiával állítják elő olyan újszülött hörcsög vesesejtekben (BHK), amelyekbe a humán VIII-as faktor gént behelyezték. Az Iblias előállításakor – a sejtenyészési folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen humán vagy állati eredetű fehérjét.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: fehér vagy kissé sárgás színű szilárd por.
Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése és prophylaxisa A-típusú haemophiliában (a VIII-as faktor congenitalis hiánya) szenvedő betegeknél. Az Iblis valamennyi korcsoportban alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A faktorpótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) kerül kifejezésre, a WHO érvényben levő, VIII-as faktor készítményekre vonatkozó szabványa alapján. A VIII-as faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII-as faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII-as faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel az 1 ml normál emberi plazmában lévő VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII-as faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli.

A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

Szükséges egységek = testtömeg (kg) × kívánt VIII-as faktor emelkedés (% vagy NE/dl) × a megfigyelt hasznosulás reciproka (vagyis 2,0%-os hasznosulás esetén 0,5)

Az alkalmazandó mennyiséget és az alkalmazás gyakoriságát mindig az adott esetben szükséges klinikai hatékonyságot megcélözva kell meghatározni.

A következő vérzések esetében a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott szint alá a kezelési időszakban (a normál szint %-ában kifejezve). A következő táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatásul az adagolás meghatározásához:

1. táblázat: Útmutató a vérzések és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagoláshoz

Vérzés mértéke / Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII-as faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
<u>Vérzés</u> Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20 - 40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30 - 60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és akut mozgáskorlátozottság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák	60 - 100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
<u>Sebészeti beavatkozás</u> Kisebbsébsészeti beavatkozás beleértve a foghúzást is	30 - 60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
Nagyobb sebészeti beavatkozás	80 - 100 (műtét előtt és után)	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően még legalább 7 napig tartó terápia a 30-60%-os (NE/dl) VIII-as faktor aktivitás fenntartása végett.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag serdülőkorú (≥ 12 éves) és felnőtt betegek számára testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Iblis hetente két-három alkalommal.

Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy nagyobb adagok válhatnak szükségessé.

Korábban nem kezelt betegek

Az Iblis biztonságosságát és hatásosságát korábban nem kezelt betegek esetében még nem igazolták. Kevés adat áll rendelkezésre.

Gyermekek és serdülők

Biztonságossági és hatásossági vizsgálatokat 0-12 éves gyermekeknél végeztek (lásd 5.1 pont); 1 éven aluli gyermekeknél kevés adat áll rendelkezésre.

Az ajánlott profilaktikus adag 20-50 NE/kg hetente kétszer, hetente háromszor vagy minden másnap, az egyéni szükséglettől függően. Tizenkét év feletti gyermekeknél az ajánlott adag megegyezik a felnőttekével.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

Az Iblis-t intravénásan kell beadni 2-5 perc alatt, az össztérfogattól függően. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

A készítmény alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel az Iblis alkalmazása során.

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, mint a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor terhelés mértékével arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikkra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett orvosnak kell irányítania.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII-as faktoralapú kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII-as faktor szintjének emelkedése – különösen eleve fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén – a nem haemophiliás betegeknél fennállóhoz hasonló mértékű kockázatnak teheti ki a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus tekintetében. Következésképpen, a betegeket meg kell vizsgálni a cardiális rizikófaktorokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is. Ezek a szövődmények magával a készítménnyel nem állnak összefüggésben.

Nyilvántartás

Kifejezetten javasolt minden Iblis beadás után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

Nátriumtartalom

A 250/500/1000 NE hatásereőség esetében:

A gyógyszer feloldás után 0,081 mmol nátriumot tartalmaz az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegenként (ami 1,86 mg-nak felel meg injekciós üvegenként). A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A 2000/3000 NE hatásereőség esetében:

A gyógyszer feloldás után 0,156 mmol nátriumot tartalmaz az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegenként (ami 3,59 mg-nak felel meg injekciós üvegenként). A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A humán VIII-as alvadási faktor (rDNS) készítmények egyéb gyógyszerrel való kölsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az A-típusú haemophilia nőknél tapasztalt ritka előfordulása következtében a VIII-as faktor terhesség alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Állatoknál nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a VIII-as faktorról.

Ezért a VIII-as faktor terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen javallott.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Iblis kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatoknál a kiválasztódást nem vizsgálták. Ezért a VIII-as faktor szoptatás alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen javallott.

Termékenység

Az Iblis-val nem végeztek termékenységi vizsgálatokat állatokon, és a humán termékenységre gyakorolt hatását nem határozták meg kontrollós klinikai vizsgálatok során. Mivel az Iblis az endogén VIII-as faktort pótló fehérje, nem várható a termékenységre gyakorolt mellékhatások.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a beteg szédülést vagy egyéb olyan tünetet észlel, amely érinti a koncentrációs és reakciós képességét, javasolt, hogy a beteg ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket, míg ez az állapot meg nem szűnik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, melyek néhány esetben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek.

Egér- és hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, és ezzel összefüggésben túlérzékenységi reakciók léphetnek fel.

VIII-as faktorról – így például Iblis készítménnyel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ha ilyen inhibitorok jelennek meg, ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült. A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A klinikai vizsgálatok során tapasztalt gyógyszer-mellékhatások gyakorisága

MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosítás	Mellékhatás	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphadenopathia	gyakori
	VIII as faktorok gátlása (inhibitorok)	nem gyakori (PTP)*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio, sinus tachycardia	gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hasi diszkomfort, dyspepsia	gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, mellkasi diszkomfort, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók**	gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, szédülés	gyakori
	Dysgeusia	nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus, bőrküetés***, allergiás dermatitis	gyakori
	Urticaria	nem gyakori

MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosítás	Mellékhatás	Gyakoriság
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás	nem gyakori

* A gyakoriság a VIII-as faktor termékekkel végzett összes klinikai vizsgálaton alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek

**beletartozik az injekció beadásának helyén fellépő extravasatio, a haematoma, az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom, pruritus, duzzanat

*** bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, viszkető bőrkiütés

Gyermekek és serdülők

71, korábban kezelt gyermek- és serdülőkorú beteg bevonásával végzett, befejezett klinikai vizsgálat során a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága hasonló volt, mint a felnőtteknél tapasztaltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#).

4.9 Túlادagolás

A rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos tünetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek: VIII-as véralvadási faktor, ATC kód: B02BD02

Hatásmechanizmus

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII-as faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegnek beadva a VIII-as faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakulását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhet a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség az ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontán, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő erős vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII-as faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzéshajlam ideiglenes korrigálását.

Az Iblis nem tartalmaz von Willebrand faktort.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplastin idő (aPTI) haemophiliában szenvedő betegeknél megnyúlt. Az aPTI meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII-as faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. A rekombináns VIII-as faktorról végzett kezelés a plazmából nyert VIII-as faktorról elérhetőhöz hasonló mértékben normalizálja az aPTI-t.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vérzés csillapítása és megelőzése

Két multicentrikus, nyílt elrendezésű, keresztezett, nem kontrollált, randomizált vizsgálatot végeztek korábban kezelt, súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő (< 1%) felnőttek/serdülők bevonásával, valamint egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, nem kontrollált vizsgálatot korábban kezelt, súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő gyermekek bevonásával.

Összesen 204 vizsgálati alanyt vontak be a klinikai vizsgálati programba, 153 vizsgálati alany volt 12 éves vagy idősebb, és 51 vizsgálati alany volt 12 évesnél fiatalabb. 140 vizsgálati alanyt kezeltek legalább 12 hónapig, közülük 55 vizsgálati alanynál 24 hónap volt a kezelés medián időtartama.

3. táblázat: Felhasználás és összesített sikerarányok (csak profilaktikus kezelésben részesülő betegek)

	Fiatalabb gyermekek (0 <6 évesek)	Idősebb gyermekek (6 <12 évesek)	Serdülők és felnőttek 12-65 évesek			Összesen
			1. vizsgálat	2. vizsgálat	2. vizsgálat	
				Heti 2-szeri adagolás	Heti 3-szori adagolás	
Vizsgálati résztvevők	25	26	62	28	31	172
Dózis/profilaktikus injekció, NE/ttkg medián (min, max)	36 NE/kg (21; 58 NE/kg)	32 NE/kg (22; 50 NE/kg)	31 NE/kg (21; 43 NE/kg)	30 NE/kg (21; 34 NE/kg)	37 NE/kg (30; 42 NE/kg)	32 NE/kg (21; 58 NE/kg)
ABR – összes vérzés (medián, 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)
Dózis/vérz és kezelésére adott injekció Medián (min; max)	39 NE/kg (21;72 NE/kg)	32 NE/kg (22; 50 NE/kg)	29 NE/kg (13; 54 NE/kg)	28 NE/kg (19; 39 NE/kg)	31 NE/kg (21; 49 NE/kg)	31 NE/kg (13; 72 NE/kg)
Sikerarány *	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR: évesített vérzési gyakoriság (annualized bleed rate)

Q1: első negyedév; Q3: harmadik negyedév

Tt: testtömeg

*A =< 2 infúzióval sikeresen kezelt vérzések %-os arányként meghatározott sikerarány

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Iblis farmakokinetikai profilját 50 NE/kg beadását követően értékelték súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő, korábban kezelt betegeknek, akik közül 21 vizsgálati alany 18 éves vagy idősebb, 5 vizsgálati alany 12 éves vagy idősebb, de 18 évesnél fiatalabb és 19 vizsgálati alany 12 évesnél fiatalabb volt.

A 3 klinikai vizsgálat folyamán kapott valamennyi rendelkezésre álló VIII-as faktor mérési eredmény alapján (amelyek gyakori farmakokinetikai mintavételekből, valamint a hasznosulás meghatározására vett valamennyi mintából származtak) kidolgoztak egy populációs farmakokinetikai modellt, amely lehetővé teszi a farmakokinetikai paraméterek kiszámítását a különböző vizsgálatokban részt vett vizsgálati alanyokra vonatkozóan. Az alábbi 4. táblázat adja meg a populációs farmakokinetikai modell alapján a farmakokinetikai (PK) paramétereket.

4. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek (mértani átlag [%CV]) a kromogén assay alapján. *

PK paraméter	≥18 év N=109	12-<18 év N=23	6-<12 év N=27	0-<6 év N=24
T _{1/2} (óra)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (NE.óra/dl) **	1858 (38)	1523 (27)	1242 (35)	970 (25)
CL (dl/óra/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)

* Becsült populációs farmakokinetikai adatok alapján

**50 NE/kg-os adagra számított AUC

Az Iblis-szal végzett 6-12 hónapos profilaktikus kezelés után elvégzett ismételt farmakokinetikai mérések nem jeleztek lényeges változást a hosszú távú kezelést követően a farmakokinetikai jellemzőkben.

Egy nemzetközi vizsgálatban, amelyben 41 klinikai laboratórium vett részt, a Iblis FVIII:C assay-kben mutatott hatékonyságát értékelték, és összehasonlították egy forgalomban lévő, teljes hosszúságú rFVIII készítményével. A két készítmény esetében egyező eredményeket kaptak. A Iblis FVIII:C értéke egylépéses alvadási assay-vel, valamint kromogén assay-vel egyaránt mérhető a plazmában laboratóriumi rutineljárások alkalmazásával

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes hasznosulási eredmény alapján az Iblis alkalmazásakor jelentkező medián emelkedés nagyobb, mint 2% (>2 NE/dl)/NE/ttkg. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII-as faktorról elérthez. 6-12 hónapos kezelési időszak elteltével nem történt lényeges változás.

5. táblázat: A III. fázisú vizsgálatok hasznosulási eredményei

Vizsgálati résztvevők	N=115
Kromogén assay eredményei Medián; (Q1; Q3) (NE/dl / NE/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Egylépéses assay eredményei Medián; (Q1; Q3) (NE/dl/NE/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági, *in vitro* genotoxicitási és rövid távú, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. 5 napnál hosszabb időtartamú ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukciós toxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. Ilyen vizsgálatok vélhetően nem szolgáltatnának értékelhető eredményeket, mivel állatokban a heterológ humán fehérjékkel szemben antitestek képződnek. A VIII-as faktor ezen kívül egy intrinsek fehérje, amelyről nem ismert, hogy befolyásolná a szaporodást vagy karcinogén hatással rendelkezne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Szacharóz

Hisztidin

Glicin

Nátrium-klorid

Kalcium-klorid

Poliszorbát 80

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Feloldáshoz és beadáshoz csak a mellékelt infúziós szerelékek használhatók, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

A felbontott készítmény feloldás után szobahőmérsékleten tárolva 3 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni!

Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 C – 8 C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A teljes, 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény legfeljebb 25 C-on korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. A külső csomagoláson az új lejárat dátumot fel kell tüntetni.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Egy csomag Iblis tartalma:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg, szürke, halogénbutil gumikeverék dugóval és alumínium zárral)
- 1 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg (1-es típusú átlátszó üvegből készült 6 ml-es injekciós üveg, szürke, klórbutil gumikeverék dugóval és alumínium zárral)
- egy további csomag, melynek tartalma:
 - 1 db szűrő-áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkciós készlet
 - 1 db 5 ml-es eldobható fecskendő
 - 2 db alkoholos törlő egyszeri használatra

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót az Iblis-hoz mellékelt betegtájékoztató tartalmazza.

A feloldott gyógyszerkészítmény tiszta és színtelen oldat.

Az Iblis por csak az előretöltött fecskendőben mellékelt oldószerral (2,5 ml vagy 5 ml injekcióhoz való víz) oldható fel, a mellékelt steril injekciós üveg szűrő-áttöltő eszköz használatával. Infúzió céljára a készítményt aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális parenterális készítményeket vizuálisan ellenőrizni kell, nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel az Iblis-t, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Feloldás után az oldatot az injekciós üveg szűrő-áttöltő eszközön keresztül fel kell szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve van). Az Iblis-t a csomaghoz mellékelt összetevők (injekciós üveg adapter, injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, eldobható fecskendő, vénapunkciós készlet) segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés az injekciós üveg adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott elkövetkező frissítések szerint köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedésekre teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettségek**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül kell megtennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatalt követő hatékonysági vizsgálat: Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk az Iblis biztonságosságát és hatékonyságát korábban még nem kezelt betegek esetében is a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles a jelenleg folyó „13400 – Leopold Kids Part B” vizsgálat eredményeit benyújtani	2018. december
Forgalomba hozatalt követő hatékonysági vizsgálat: Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a hosszútávú Iblis kezelés biztonságosságát és hatékonyságát a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles a jelenleg folyó „13400 – Leopold Kids extension” vizsgálat eredményeit benyújtani	2020. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iblias 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor (alfa-oktokog).

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE oktokog-alfát tartalmaz (feloldás után 100 NE/ml).
1 injekciós üveg: 500 NE oktokog-alfát tartalmaz (feloldás után 200 NE/ml).
1 injekciós üveg: 1000 NE oktokog-alfát tartalmaz (feloldás után 400 NE/ml).
1 injekciós üveg: 2000 NE oktokog-alfát tartalmaz (feloldás után 400 NE/ml).
1 injekciós üveg: 3000 NE oktokog-alfát tartalmaz (feloldás után 600 NE/ml)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz, hisztidin, glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db port tartalmazó injekciós üveg.
1 db 2,5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.
1 db 5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.
Elkészítéshez és beadáshoz szükséges készlet:
- 1 db szűrő-áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
- 1 db vénapunkciós készlet
- 1 db 5 ml-es eldobható fecskendő
- 2 db alkoholos törlő egyszeri használatra

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra. Egyszerre csak egy adag alkalmazható.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Legfeljebb 25°C-on történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):.....

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Tüntesse fel az új lejárat dátumot a dobozon!

Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ibias 250
Ibias 500
Ibias 1000
Ibias 2000
Ibias 3000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Iblias 250 NE por oldatos injekcióhoz
Iblias 500 NE por oldatos injekcióhoz
Iblias 1000 NE por oldatos injekcióhoz
Iblias 2000 NE por oldatos injekcióhoz
Iblias 3000 NE por oldatos injekcióhoz
rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor (alfa-oktokog)
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE (alfa-oktokog) (100 IU/ml a feloldást követően).
500 NE (alfa-oktokog) (200 IU/ml a feloldást követően).
1000 NE (alfa-oktokog) (400 IU/ml a feloldást követően).
2000 NE (alfa-oktokog) (400 IU/ml a feloldást követően).
3000 NE (alfa-oktokog) (600 IU/ml a feloldást követően).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml [a 250/500/1000 NE hatáserősségű készítmények feloldására].

5 ml [a 2000/3000 NE hatáserősségű készítmények feloldására].

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Iblias 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Iblias 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor (alfa-oktokog)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Iblias, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iblias alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Iblias készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iblias készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iblias és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Iblias rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor hatóanyagot, más néven alfa-oktokogot tartalmazó készítmény. Az Iblias-t rekombináns DNS-technológiával, a gyártási folyamat során humán vagy állati eredetű összetevő hozzáadása nélkül állítják elő. A VIII-as faktor a szervezetben természetes módon termelődő fehérje, amely a véralvadásban játszik szerepet.

Az Iblias-t vérzés kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák A-típusú hemofília (a VIII-as faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknél, serdülőknél és bármely korosztályba tartozó gyermekeknél.

2. Tudnivalók az Iblias alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Iblias-t

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjékre.

Ne alkalmazza az Iblias-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, akkor a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Iblias fokozott óvatossággal alkalmazható, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- mellkasi szorító érzést, szédülést (ideértve mikor ülő helyzetből feláll vagy lefekszik), csalánkiütést, viszkető kiütést (urticaria), nehézlégzést tapasztal vagy rosszul érzi magát vagy elájul. Ezek egy ritka, súlyos, hirtelen fellépő, Iblias-szal szemben fellépő allergiás reakció (anafilaxiás reakció) tünetei lehetnek. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal **hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- a vérzése az Iblias általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg. Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák hogy a kezelés megfelelően kifejtsen a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél a Iblias-szal, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Önnél korábban VIII-as faktor inhibitorok alakultak ki egy másik VIII-as faktor készítményre. Ha Ön más VIII-as faktor készítményre vált, fennáll a kockázata annak, hogy ezek az inhibitorok ismét megjelennek.
- korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél
- az Iblias beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség. Fennállhatnak Önnél a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázata.

Egyéb gyógyszerek és az Iblias

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések a betegek valamennyi korcsoportjára, felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

Terhesség és szoptatás

A VIII-as faktor készítmények terhesség és szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre tapasztalat, mivel az A-típusú hemofília nőknél ritkán jelentkezik. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Iblias valószínűleg nem befolyásolja a férfi-, illetve nőbetegek termékenységét, mivel a hatóanyag természetes módon is megtalálható a szervezetben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha Ön szédülést vagy egyéb olyan tünetet észlel, amely érinti a koncentrációs és reakciós képességét, ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket, míg ez az állapot meg nem szűnik.

Az Iblias nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentesnek tekinthető.

Nyilvántartás

Minden Iblias beadás után javasolt feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Iblias-t?

A Iblias kezelést egy az A-típusú hemofília kezelésben jártas orvos fogja elkezdni. A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Vérzés kezelése

Kezelőorvosa kiszámítja a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII-as faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer adagját és adagolási gyakoriságát kezelőorvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Az Iblias alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát több tényező befolyásolja, például:

- az Ön testtömege;
- a hemofília súlyossága;
- a vérzés helye és súlyossága;
- az inhibitorok megléte és mennyisége;
- a szükséges VIII-as faktor szint.

Vérzés megelőzése

Ha az Iblias-t a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), kezelőorvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, hetente kétszer-háromszor adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhat szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII-as faktor szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Az Iblias a gyermekek valamennyi korcsoportjában alkalmazható. 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél magasabb adagokra vagy az injekciók gyakoribb alkalmazására lehet szükség.

Inhibitorok a betegben

Ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy vérében VIII-as faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb adagban kell az Iblias-t alkalmaznia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, kezelőorvosa másik készítmény adása mellett dönthet. További információért forduljon kezelőorvosához.

A kezelőorvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje az Iblias adagját a vérzés csillapítása érdekében.

A kezelés időtartama

Kezelőorvosa megmondja Önnek, hogy milyen gyakran és milyen időközönként kell beadnia ezt a gyógyszert. Az Iblias-val végzett hemofília kezelést élethosszig szükséges folytatnia.

Az Iblias alkalmazása

Ezt a gyógyszert intravénásan kell alkalmazni az ösztérfogattól és az Ön komfortérzetétől függően 2-5 perc alatt és a feloldást követő 3 órán belül fel kell használni.

Hogyan kell a Iblias-t alkalmazásra elkészíteni

Csak a készítményhez mellékelt eszközöket használja. Ha ezek az eszközök nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomagban lévő bármelyik eszközt kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie. **A szűrést** a Mix2Vial adapter használatával kell elvégeznie.

Ez a gyógyszer **nem** keverhető más infúziós oldattal. Ne alkalmazza az oldatot, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros. Pontosán tartsa be kezelőorvosa utasításait, és **kövesse a feloldásra és beadásra vonatkozóan a jelen betegtájékoztató végén megadott részletes utasításokat.**

Ha az előírtnál több Iblis-t alkalmazott

A rekombináns VIII-as véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be. Ha az előírtnál több Iblis-t alkalmazott, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az Iblis-t

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza a kezelőorvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Iblis alkalmazását

Ne hagyja abba az Iblis alkalmazását kezelőorvosa megkérdezése nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások az **allergiás reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (egy nem gyakori, súlyos allergiás reakció, mely a vérnyomást és a légzést érinti). Ha allergiás vagy anafilaxiás reakció lép fel, **azonnal függesse fel az injekció/infúzió alkalmazását és mihamarabb forduljon kezelőorvosához**. Az injekció/infúzió beadása alatt a következő tünetek bármelyike az allergiás vagy anafilaxiás reakció korai figyelmeztetője lehet:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet;
- szédülés;
- enyhe vérnyomáscsökkenés (ami felálláskor ájulásközeli érzést tapasztalhat);
- émelygés.

A VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél nem gyakran (100 beteg közül kevesebb mint 1 esetben) inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) jelenhetnek meg (lásd 2. pont). Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

További lehetséges mellékhatások:

Gyakori: (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- nyirokcsomó-megnagyobbodás (duzzanat a nyak, a hónalj vagy lágyék bőre alatt)
- szívdobogásérzés (erős, gyors vagy szabálytalan szívverés érzése)
- gyors szívverés
- hasi fájdalom vagy diszkomfort
- emésztési zavar
- láz
- mellkasi fájdalom vagy diszkomfort
- kiütés/viszkető kiütés

- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. bőr alatti vérzés, erős viszketés, duzzanat, égető érzés, átmeneti bőrpír)
- fejfájás
- szédülés
- elalvási nehézség
- bőrkiütés/viszkető bőrkiütés

Nem gyakori: (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás
- az ízérzékelés zavara (furcsa íz érzése);
- csalánkiütés (viszkető kiütés);
- kipirulás (az arc pirossága).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Iblias-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa az eredeti csomagolásban.

A gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható, amennyiben a külső csomagolásában tartják. Ha szobahőmérsékleten tárolják, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama a 12 hónap leteltekor, vagy – ha előbb elérkezik – a lejárat dátummal ér véget.

Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagoláson.

Feloldás után hűtőszekrényben **nem** tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A címkéken és a dobozokon feltüntetett lejárat idő után **ne** alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros az elkészített oldat.

Semmilyen gyógyszert **ne** dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Iblias?

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a humán VIII-as véralvadási faktor (alfa-oktokog). Az Iblias névleges tartalma 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE alfa-oktokog injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők: szacharóz, hisztidin, glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, poliszorbát 80 (*lásd a 2. pont végét*).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz.

Milyen az Iblias külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Iblias kiszerelése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta.

A gyógyszer minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

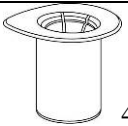
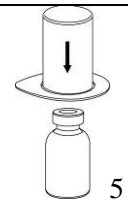
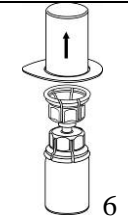



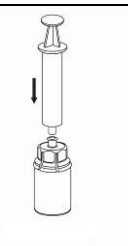
CSL Behring UK Limited

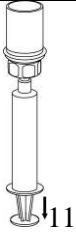

Tel: +44 (0)1444 447405

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Részletes utasítás az Iblis feloldásához és beadásához Mix2Vial adapter használatával:

1.	2.	
3.	4.	 <p>4</p>
5.	6.	 <p>5</p>  <p>6</p>
7.	8.	 <p>7</p>  <p>8</p>
9.	10.	 <p>9</p>  <p>10</p>

<p>11. A fecskendő dugattyúját benyomva tartva fordítsa lefelé a rendszert, és a dugattyú lassú húzásával szívja fel az oldatot a fecskendőbe.</p>	
<p>12. Most, hogy az oldat átkerült a fecskendőbe, fogja erősen a fecskendő hengerét (a fecskendő dugattyúja eközben lefelé nézzen), és válassza le a fecskendőről az átlátszó Mix2Vial adaptert az óramutató járásának irányával ellentétes irányba csavarva. Tartsa a fecskendőt felfelé, és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik fecskendőből.</p>	
<p>13. Használjon érszorítót a karján.</p>	
<p>14. Határozza meg az injekció helyét és tisztítsa meg a bőrt alkoholos törlővel.</p>	
<p>15. Szűrje meg a vénát, és rögzítse a vénapunkciós készletet ragtapasszal.</p>	
<p>16. Hagyja, hogy a vér visszafolyjon a vénapunkciós készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldatot tartalmazó fecskendőt. Ügyeljen arra, hogy ne kerüljön vér a fecskendőbe.</p>	
<p>17. Távolítsa el az érszorítót!</p>	
<p>18. 2-5 perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, eközben figyeljen oda a tű helyzetére. A beadást olyan sebességgel kell végezni, ami kényelmes Önnek, ugyanakkor nem lehet gyorsabb, mint percenként 2 ml.</p>	
<p>19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon a fentiekben leírtak szerint feloldott készítményt tartalmazó új fecskendőt.</p>	
<p>20. Ha nincs szükség újabb adag beadására, távolítsa el a vénapunkciós készletet és a fecskendőt. Nyújtsa ki a karját és kb. 2 percig szorítson vattát az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést az injekció beadásának helyére, és szükség esetén ragassza le ragtapasszal.</p>	

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A kongenitális haemophilia kezelése jelenleg a VIII-as véralvadási faktorról (FVIII) végzett, profilaktikus vagy szükség szerinti helyettesítő terápián alapul. Az FVIII helyettesítő terápiát alapvetően a készítmények két széleskörű osztályára lehet felosztani: plazmából kivont (pdFVIII) és rekombináns (rFVIII) FVIII. Az Európai Unióban számtalan különböző pdFVIII és rFVIII készítmény van forgalomban.

Az FVIII-kezelés fő szövődménye az IgG alloantitestek (inhibitorok) megjelenése, amelyek semlegesítik az FVIII hatását, ezáltal a vérzés kontrolljának elvesztését eredményezik. Gondos, egyéni menedzselést igényel azoknak a betegeknek a kezelése, akiknél inhibitorok alakultak ki, és ezek a betegek rezisztensek lehetnek a terápiára.

A pdFVIII- és rFVIII-kezelés egyaránt inhibitorok kialakulásához vezethet (a Bethesda-vizsgálat Nijmegen-módszerével vizsgálták, és $\geq 0,6$ Bethesda-egységben (BU) állapították meg az inhibitorok „alacsony titerét”, >5 BU-ban pedig az inhibitorok „magas titerét”).

Az FVIII-készítményeket kapó, haemophilia A-ban szenvedő betegeknél leginkább a korábban nem kezelt betegeknél vagy minimálisan kezelt betegeknél (akik a kezelés első 50 napján belül vannak) alakulnak ki inhibitorok. Kevésbé valószínű az inhibitorok megjelenése a korábban kezelt betegeknél.

Az inhibitorképződés ismert kockázati tényezőit beteggel kapcsolatos és kezeléssel kapcsolatos tényezőkre lehet felosztani:

- A beteggel kapcsolatos kockázati tényezők közé tartozik az F8 génmutáció típusa, a haemophilia súlyossága, az etnikai hovatartozás, a családi kórelőzményben szereplő inhibitorképződés, valamint a lehetséges HLA-DR (humán leukocita antigén - D-antigénnel kapcsolatos) tulajdonság.
- A kezeléssel kapcsolatos tényezők közé tartozik az expozíció intenzitása, az expozíciós napok száma, a profilaxisnál nagyobb kockázatot jelentő, szükség szerinti kezelés, különösen az olyan veszélyjelek esetében, mint a trauma vagy műtét, illetve a fiatal életkor az első kezeléskor magasabb kockázatot jelent.

Hogy vajon jelentős különbség van-e az inhibitorképződés kockázatában az FVIII helyettesítő készítmények különböző típusai között, továbbra is bizonytalan. Az egyes FVIII osztályokban a készítmények közötti különbségek és ennek következtében az egyes készítmények kockázatának eltérései biológiailag valószerűek. A pdFVIII osztály von Willebrand-faktort (VWF) tartalmazó és nem tartalmazó készítményekből állnak, és a VWF-tartalmú készítményekben a VWF-szintek eltérőek. Egyes kísérleti vizsgálatok arra utaltak, hogy a VWF szerepet játszik az FVIII-epitópok antigén-prezentáló sejtek általi felismerés elleni védelmében, ezáltal csökkenti az immunogenitást, bár ez még elméleti. A VWF nincs jelen az rFVIII-készítményekben, azonban jelentős heterogenitás figyelhető meg az rFVIII osztályon belül, például a különböző alkalmazott gyártási folyamatok miatt, és az elmúlt 20 évben számos készítményt állítottak elő különböző gyártók. Ezek az eltérő gyártási folyamatok (beleértve az rFVIII készítmények előállításához használt, különböző sejtvonalakat) elméletben különböző immunogenitást eredményezhetnek.

2016 májusában egy nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollált vizsgálatot publikáltak a New England Journal of Medicine című folyóiratban¹, amelynek célja a két csoport (pdFVIII és rFVIII) esetében az inhibitorok előfordulási gyakoriságának meghatározása volt. Ezt a vizsgálatot, amely a SIPPET vizsgálat nevet kapta („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers”; az inhibitorok vizsgálata plazmakészítményeknek kitett kisgyermeknél), azért végezték, hogy értékeljék az inhibitorok relatív kockázatát a pdFVIII készítményekkel kezelt betegeknél az rFVIII készítményekkel

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)

összehasonlítva. Azt találták, hogy az rFVIII készítményekkel kezelt betegeknél 87%-kal magasabb volt az összes inhibitor gyakorisága, mint a (VWF-et tartalmazó) pdFVIII készítményekkel kezeltéknél (relatív hazard 1,87; 95% CI 1,17-2,96).

2016. július 6-án a német Paul-Ehrlich-Institut a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a SIPPET vizsgálat eredményeinek lehetséges hatását a releváns FVIII készítmények forgalomba hozatali engedélyeire, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy azokat fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, illetve be kell-e vezetni kockázatcsökkentő intézkedéseket. A betejesztés a korábban nem kezelt betegeknél jelentkező inhibitorképződés kockázatára összpontosít.

A SIPPET vizsgálatról szóló, friss közlemény mellett a forgalombahozatali engedély jogosultjait arra kérték, hogy vizsgálják meg ezen tanulmány eredményeinek és a korábban nem kezelt betegeknél jelentkező inhibitorképződésre vonatkozó bármely egyéb, releváns biztonságossági adat lehetséges hatását az FVIII készítményük forgalombahozatali engedélyére, beleértve a kockázatminimalizáló intézkedések mérlegelését.

A SIPPET vizsgálat vezető szerzőit szintén meghívták, hogy válaszoljanak egy sor kérdésre a vizsgálati módszerekkel és eredményekkel kapcsolatosan és mutassák be a következtetéseiket a PRAC 2017 februári plenáris ülésén. A döntéshozatal során a PRAC figyelembe vette a SIPPET vizsgálat vezető szerzői által a betejesztés során benyújtott információkat is.

Klinikai megbeszélés

Publikált megfigyeléses vizsgálatok

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszai számos publikált megfigyeléses vizsgálatra (többek között a CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) hivatkoztak, amelyekben az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát kísérelték meg értékelni a pdFVIII és rFVIII készítmények osztályai között, valamint az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát az rFVIII osztályon belüli készítmények között.

Ezek a vizsgálatok különböző eredményekhez vezettek, és a megfigyeléses vizsgálatok korlátai, és különösen lehetséges kiválasztási elfogultság jellemzik azokat. Az inhibitorképződés kockázata több tényezős (a vélelmezett készítményspecifikus kockázatoktól eltekintve), és az ilyen vizsgálatok nem mindig voltak képesek információkat gyűjteni a releváns kovariánsokról, valamint megfelelő módon testre szabni az elemzéseket; a fennmaradó zavaró tényezők elkerülhetetlenül jelentős bizonytalanságot képeznek. Továbbá idővel módosult az egyes készítmények gyártási folyamata és változott a kezelési rend a centrumokban, ezért a „hasonlót a hasonlóval” összehasonlítás a készítmények között nem mindig lehetséges. Ezek a tényezők uralják az ilyen vizsgálatokat, és az eredmények értelmezése kihívást jelent.

A CANAL vizsgálat² nem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre, beleértve a jelentős mennyiségű von Willebrand-faktort tartalmazó pdFVIII készítményeket; a „klinikailag releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív hazard 0,7 (95% CI 0,4-1,1) volt, a magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU) esetében pedig 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

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

A RODIN/Pednet vizsgálat³ sem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre az inhibitorok kockázatát illetően az összes pdFVIII és az összes rFVIII között; a „klinikai releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív házard 0,96 (95% CI 0,62-1,49) volt, a magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU/ml) esetében pedig 0,95 (95% CI 0,56-1,61). Azonban a vizsgálat igazolta az inhibitorok fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a második generációs rFVIII alfa-oktokog (Kogenate FS/Helixate NexGen) esetében a harmadik generációs rFVIII alfa-oktokoghoz képest (amelyet kizárólag az Advate-ra vonatkozó adatok vezettek).

Hasonlóan a RODIN/Pednet vizsgálatához, az UKHCDO vizsgálat igazolta az inhibitorok szignifikáns, fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a Kogenate FS/Helixate NexGen (második generációs rFVIII) esetében az Advate-hoz (harmadik generációs rFVIII) képest. Bár ez nem szignifikánssá vált, amikor a (RODIN/Pednet vizsgálatba is bevont) brit betegeket kizárták. Bizonyíték volt a fokozott kockázatra a Refacto AF (egy másik, harmadik generációs rFVIII) esetében is az Advate-hoz képest, azonban csak az összes inhibitoroképződés tekintetében. Az UKHCDO vizsgálatához hasonlóan a FranceCoag vizsgálat sem talált statisztikailag szignifikáns, fokozott kockázatot bármely rFVIII készítménnyel kapcsolatban az Advate-tal összehasonlítva, ha a (RODIN/Pednet vizsgálatban is résztvevő) francia betegeket kizárták.

A jelenlegi betérjesztést megelőzően megjegyezték, hogy a PRAC már figyelembe vette a RODIN/Pednet, az UKHCDO és a FranceCoag vizsgálatokat az FVIII készítmények uniós forgalombahozatali engedélyével kapcsolatosan. 2013-ban a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a RODIN/Pednet eredmények nem kellően szilárdak annak a következtetésnek az alátámasztásához, miszerint a Kogenate FS/Helixate NexGen esetén a többi készítményhez képest magasabb a kockázata a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának. 2016-ban a PRAC megvizsgálta a három vizsgálat (RODIN/Pednet, UKHCDO és FranceCoag vizsgálatok) metaanalízisének eredményeit, és ismételt arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem erősítik meg, hogy a Kogenate Bayer/Helixate NexGen a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának magasabb kockázatával társul a többi rekombináns VIII-as faktor készítménnyel összehasonlítva korábban nem kezelt betegeknél.

A forgalombahozatali engedély jogosultjai által szponzorált vizsgálatok

A forgalombahozatali engedély jogosultjai az alacsony és magas titerű inhibitorok kialakulásának elemzését nyújtotta be korábban nem kezelt, súlyos haemophilia A-ban (FVIII < 1%) szenvedő betegek esetében a készítményeikkel végzett, összes klinikai vizsgálatból és megfigyeléses vizsgálatból, az ezen vizsgálatok korlátaira vonatkozó, kritikus megbeszéléssel együtt.

Az adatok a készítmények és az idő tekintetében nagyon sok, heterogén vizsgálatból származtak. A vizsgálatok közül több kisméretű volt és nem kifejezetten arra tervezték, hogy az inhibitorok kockázatát értékeljék a súlyos haemophilia A-ban szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél. A vizsgálatok többségében egykarúak voltak és nem szolgáltatott adatokat az összehasonlító elemzés elvégzéséhez (a pdFVIII és rFVIII között az osztályok összehasonlításához, illetve az rFVIII osztályon belül). Azonban az inhibitorok arányának általános becsült értékei ezekből a vizsgálatokból az egyes készítmények vonatkozásában hozzávetőleg összhangban állnak a nagyméretű megfigyeléses vizsgálatok eredményeivel.

A pdFVII készítményekkel végzett, nagyobb és relevánsabb vizsgálatok esetében a megfigyelt inhibitorarányok (gyakran a magas vagy alacsony titer jelölése nélkül) 3,5-33% között mozogtak, többségében 10-25% körül voltak. Ugyanakkor sok esetben kevés információ állt rendelkezésre a módszerekről a betegcsoportokról és az inhibitorok természetéről, hogy az információkat a frissebb publikált adatok kontextusában értékeljék. A legtöbb rFVIII készítmény esetében újabb és relevánsabb információk állnak rendelkezésre a korábban nem kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból.

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>

Ezekben a vizsgálatokban az inhibitorok aránya 15-38% között mozgott az összes inhibitor, illetve 9-22,6% között a magas titerű inhibitorok esetében; azaz a „nagyon gyakori” tartományon belül.

A PRAC továbbá megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által a folyamatban lévő vizsgálatokból benyújtott, köztes eredményeket a CSL-től (CRD019_5001) és a Bayertől (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Továbbá a PRAC tanulmányozta a klinikai vizsgálatokat és a tudományos szakirodalmat a korábban kezelt betegeknél jelentkező, *de novo* inhibitorokkal kapcsolatosan. Az elemzés az igazolta, hogy az inhibitorképződés gyakorisága jóval alacsonyabb a korábban kezelt betegeknél, mint a korábban nem kezelt betegeknél. A rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy számos vizsgálatban, beleértve az EUHASS regisztert (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), a gyakoriság „nem gyakoriként” jelölhető meg.

A SIPPET vizsgálat

A SIPPET vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, multinacionális vizsgálat volt, amelyben a semlegesítő alloantitestek gyakoriságát tanulmányozták a súlyos, kongenitális haemophilia A-ban szenvedő (plazma FVIII koncentráció < 1%) betegeknél pdFVIII vagy rFVIII koncentrátumok alkalmazása esetén. Az alkalmas betegeket (<6 éves, fiú, súlyos haemophilia A, korábban semmilyen FVIII koncentrátummal nem kezelték vagy csak minimális kezelést kapott vérkomponensekkel) 42 helyszínen vonták be a vizsgálatba. A vizsgálatban értékelt, primer és szekunder kimenetel az összes inhibitor ($\geq 0,4$ BU/ml) gyakorisága, illetve a magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU/ml) gyakorisága volt.

Inhibitorok 76 betegnél alakultak ki, akik közül 50-nél magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU/ml) jelentek meg. A pdFVIII készítményekkel kezelt 125 beteg közül 29-nél (20 betegnél voltak magas titerű inhibitorok), az rFVIII készítményekkel kezelt 126 beteg közül pedig 47-nél jelentek meg inhibitorok (30 betegnél voltak magas titerű inhibitorok). Az összes inhibitor kumulatív gyakorisága 26,8% volt (95%-os konfidencia intervallum [CI], 18,4-35,2) a pdFVIII esetében és 44,5% (95% CI, 34,7-54,3) az rFVIII esetében; a magas titerű inhibitorok kumulatív gyakorisága 18,6% (95% CI, 11,2-26,0), illetve 28,4% (95% CI, 19,6-37,2) volt. Az összes inhibitor primer végpontja esetében a Cox regressziós modellekben az rFVIII készítmények 87%-kal magasabb gyakorisággal társultak, mint a pdFVIII (relatív hazárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Ez az összefüggés következetesen megfigyelhető volt a többváltozós elemzésben. A magas titerű inhibitorok esetében a relatív hazárd 1,69 volt (95% CI 0,96-2,98).

Ad hoc szakértői csoport ülése

A PRAC figyelembe vette a szakértők által egy *ad hoc* ülésen kifejtett nézeteket. A szakértői csoport azon a véleményen volt, hogy a releváns, rendelkezésre álló adatforrásokat figyelembe vették. A szakértői csoport azt javasolta, hogy további adatokra van szükség annak meghatározására, hogy van-e klinikailag releváns különbség az inhibitorképződés gyakoriságát illetően a különböző VIII-as faktor készítmények között, és hogy – elvben – az ilyen adatokat külön-külön kellene gyűjteni az egyes készítmények vonatkozásában, mivel az immunogenitás mértéke nehezen általánosítható a készítmények osztályai között (vagyis rekombináns kontra plazmából kivont).

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.

A szakértők abban is egyetértettek, hogy a különböző készítmények immunogenitásának mértékét összességében megfelelően írták le az alkalmazási előírás PRAC által javasolt módosításaival, hangsúlyozva az inhibitorképződés klinikai relevanciáját (különösen az alacsony titerű inhibitorok magas titerűekkel való összehasonlítása), valamint korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori”, korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” gyakoriságot. A szakértők vizsgálatokat is javasoltak, amelyek tovább karakterizálhatnák a VIII-as faktor készítmények immunogén jellemzőit (például mechanisztikus, megfigyeléses vizsgálatok).

Megbeszélés

A PRAC úgy vélte, hogy a SIPPET vizsgálat prospektív, randomizált vizsgálatként elkerülte az azokra megfigyeléses és regiszter alapú vizsgálatokra jellemző, számos tervezési korlátot, amelyeket eddig a korábban nem kezelt betegeknél az inhibitorképződés kockázatának értékelésére végeztek.

Ugyanakkor a PRAC azon a véleményen van, hogy olyan bizonytalanságok állnak fenn a SIPPET vizsgálat eredményeivel kapcsolatban, amelyek eleve kizárják azt a következtetést, hogy magasabb lenne az inhibitorképződés kockázata a korábban nem kezelt betegeknél rFVIII készítmények esetén, mint a vizsgálatban tanulmányozott pdFVIII készítmények esetén az alábbiakban részletezettek szerint:

- A SIPPET elemzés nem teszi lehetővé készítményspecifikus következtetések levonását, mivel csupán bizonyos, kis számú FVIII készítményt érint. A vizsgálatot nem arra tervezték és statisztikai ereje nem volt megfelelő ahhoz, hogy elégséges készítményspecifikus adatokat generáljon, és így következtetést lehessen levonni az inhibitorképződés kockázatára vonatkozóan az egyes készítmények esetében. Nevezetesen csupán 13 beteg (az FVIII kar 10%-a) kapott harmadik generációs rFVIII készítményt. Ugyanakkor az rFVIII készítmények között eltérő kockázatok alátámasztó, szilárd bizonyítékok hiánya ellenére a kockázatok eltérése nem zárható ki, mivel ez egy heterogén gyógyszerosztály eltérő összetétellel és gyógyszerformákkal. Ezért nagyfokú a bizonytalanság a SIPPET eredményeinek az egész rFVIII osztályra történő extrapolációját illetően, különösen az utóbb engedélyezett rFVIII készítmények esetében, amelyek nem szerepeltek a SIPPET vizsgálatban.
- A SIPPET vizsgálat módszertani korlátokkal bír, különös bizonytalansággal a tekintetben, hogy a randomizációs folyamat (2 elemből álló blokk) vajon kiválasztási elfogultságot jelentett-e a vizsgálatban.
- Eltérték a végleges protokolltól és a statisztikai elemzési tervtől is. A statisztikai aggályok közé tartozik az a tény, hogy előre meghatározott primer elemzést nem publikáltak, valamint az, hogy a vizsgálatot korán leállították a RODIN vizsgálat publikációját követően, amely arra utalt, hogy a Kogenate FS az inhibitorképződés fokozott kockázatával mutathat összefüggést. Bár ezt nem lehetett volna megelőzni, egy nyílt elrendezésű vizsgálat korai befejezése a vizsgálatot végző elfogultságának lehetőségét és egy nem valós hatás valószínűségének felfújását veti fel.
- Az Európai Unióban a kezelési rendek eltérnek a SIPPET vizsgálatban alkalmazottaktól. Ezért kérdéses az uniós klinikai gyakorlatra (és ezért a jelen eljárás tárgyát képező készítményekre) vonatkozó relevancia. Bizonytalan, hogy a SIPPET eredményei extrapolálhatók-e az inhibitorok kockázatára a korábban nem kezelt betegeknél a jelenlegi uniós klinikai gyakorlatban, mivel a korábbi vizsgálatokban felvetették, hogy a kezelési mód és intenzitás kockázati tényezők az inhibitorképződést illetően. Fontos, hogy az uniós alkalmazási előírások engedélyezett adagolásként nem tartalmazzák a módosított profilaxist (a SIPPET vizsgálatban meghatározottnak megfelelően), és a kezelési mód nem meghatározott egyéb kombinációiban a nyilvánvaló kiegyensúlyozatlanság befolyása a SIPPET eredményeire nem világos. Ezért továbbra is bizonytalan, hogy az inhibitorképződésnek a SIPPET vizsgálatban

megfigyelt, eltérő kockázata nyilvánvaló lenne-e a rutin ellátásban részesülő betegcsoportoknál más országokban, ahol a kezelés módja (azaz primer profilaxis) eltér a vizsgálatban alkalmazottól. A SIPPET szerzői által nyújtott magyarázat további pontjai nem oldották fel teljes mértékben ezt a bizonytalanságot.

Figyelembe véve a SIPPET fent említett eredményeit, a publikált szakirodalmat és a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, összes információt, valamint a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülés során kifejtett nézeteket, a PRAC az alábbi következtetésekre jutott:

- Az inhibitorképződés azonosított kockázat a pdFVIII és rFVIII készítményeknél egyaránt. Bár az egyes készítményekkel végzett klinikai vizsgálatok korlátozott számban azonosítottak inhibitorképződést, ezek általában módszertani korlátokkal bíró, kisméretű vizsgálatok, illetve az ezen kockázat értékelésére nem megfelelően megtervezett vizsgálatok.
- Az FVIII készítmények heterogének, és az egyes készítmények között az inhibitorképződés eltérő arányának plauzibilitása nem zárható ki.
- Az egyes vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitorképződést a készítmények esetében, azonban a vizsgálati eredmények közvetlen összehasonlíthatósága megkérdőjelezhető a vizsgálati módszerek és betegcsoportok időbeli változatossága alapján.
- A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket).
- Végül, a PRAC megjegyezte, hogy az FVIII készítmények osztályai között az inhibitorképződés eltérő kockázatát értékelő, eddigi vizsgálatok többsége számos potenciális módszertani korláttal bír, és a rendelkezésre álló, megvizsgált adatok alapján nincs olyan egyértelmű és konzisztens bizonyíték, amely az FVIII készítmények osztályai között a relatív kockázat eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, individuális klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

A fentiek fényében a PRAC az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontjainak, valamint a betegtájékoztató 2. és 4. pontjainak alábbi frissítését javasolta a haemophilia A-ban (kongenitális VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésére és megelőzésére javallott FVIII készítmények vonatkozásában:

- Az alkalmazási előírás 4.4 pontját módosítani kell egy figyelmeztetés beillesztésével a betegeknél az FVIII inhibitorképződés monitorozásának klinikai fontosságával kapcsolatosan (különösen az alacsony és a magas titerű inhibitorok klinikai következményeiről szóló figyelmeztetés).
- Az alkalmazási előírás 4.8 és 5.1 pontjaival kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy minden FVIII készítmény magában hordozza az inhibitorképződés kockázatát, ezt a kijelentést törölni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII inhibitorképződés gyakorisága korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” kategóriába esik, ezért a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak

megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják. Azon készítmények esetében, amelyeknél a 4.2 pont a korábban nem kezelt betegek vonatkozásán a következő kijelentést tartalmazza: „<Korábban nem kezelt betegek. A(z) {gyógyszer fantázianeve} biztonságosságát és hatásosságát korábban nem kezelt betegek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. >”, a korábban nem kezelt betegek vonatkozó, fenti gyakoriságot nem kell beilleszteni. Az 5.1 ponttal kapcsolatosan a korábban kezelt vagy nem kezelt betegeknek végzett inhibitorképződési vizsgálatokra történő mindennemű hivatkozást törölni kell, kivéve, ha a vizsgálatokat a gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek megfelelően végezték, illetve a vizsgálatok szilárd bizonyítékokkal szolgálnak a korábban nem kezelt betegeknek a „nagyon gyakorinál” ritkább, a korábban kezelt betegeknek pedig a „nem gyakoritól” eltérő gyakoriságról (a PRAC AR mellékleteiben foglaltaknak megfelelően).

Az alfa-szuszoktokoggal (Obizur) kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszok összességének értékelése mellett a PRAC azon a véleményen van, hogy a jelen, 31. cikk szerinti betérjesztési eljárás eredménye nem vonatkozik erre a készítményre az Obizur javallata (az endogén FVIII ellenes inhibitoros antitestek miatt kialakult, szerzett haemophilia A) és az eltérő célpopuláció fényében.

Előny-kockázat profil

A SIPPET vizsgálatból származó, jelenlegi bizonyítékok, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban foglalt, az individuális klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok, továbbá a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülésen kifejtett nézetek alapján a PRAC egyetértett abban, hogy a jelenlegi bizonyítékok nem nyújtanak világos és konzisztens igazolást bármilyen, statisztikailag és klinikailag jelentős eltérésre az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítmények között. Nem lehet következtetést levonni a VWF bármilyen szerepét illetően az inhibitorképződés elleni védelemben.

Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.

Az individuális vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitor gyakoriságokat a korábban nem kezelt betegeknek a készítmények esetében, és a SIPPET vizsgálatot nem arra tervezték, hogy elkülönítse a készítményeket egy adott osztályon belül. A nagyon eltérő vizsgálati módszerek és az idők során vizsgált betegcsoportok, valamint a vizsgálatok között a nem konzisztens eredmények miatt a PRAC azt találta, hogy a bizonyítékok összessége nem támasztja alá azt a következtetést, hogy a rekombináns VIII-as faktor gyógyszerek, mint osztály, az inhibitorképződés nagyobb kockázatával járnának, mint a plazmából kivont osztály.

Emellett a PRAC megjegyezte, hogy jelenleg számos FVIII készítmény esetén szerepel a terméktájékoztatóban hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítményekre vonatkozó inhibitor kockázatot illetően. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknek „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknek pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

A fentiek fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegek kezelésére és profilaxisára javallott VIII-as faktor készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai (az alkalmazási előírás 4.4, 4.9 és 5.1 pontja) mellett.

Felülvizsgálati eljárás

Miután a PRAC 2017. májusban tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja, az LFB Biomedicaments egyet nem értését fejezte ki a PRAC eredeti ajánlásával kapcsolatban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, részletes indoklások fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

A PRAC megbeszélése a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatban

A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket). A SIPPET vizsgálat, valamint az egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

Összességében a PRAC fenntartotta következtetéseit, miszerint fel kell tüntetni a korábban nem kezelt és kezelt betegeknek az FVIII készítmények esetében a gyakorisággal kapcsolatos, standardizált információkat az alkalmazási előírás 4.8 pontjában, kivéve, ha egy adott gyógyszer esetében egy másik gyakorisági tartományt szilárd klinikai vizsgálatok igazolnak, amelyek esetében az eredményeket az 5.1 pontban kell összefoglalni.

Szakértői konzultáció

A PRAC kikérte egy *ad hoc* szakértői csoport tanácsát az LFB Biomedicaments által benyújtott, részletes indoklás részét képező, egyes szempontokat illetően.

Összességében a szakértői csoport alátámasztotta a PRAC eredeti következtetéseit, és egyetértett azzal, hogy a javasolt terméktájékoztató elégséges információs szintet biztosít, hogy megfelelően tájékoztassák a felíró orvosokat és a betegeket az inhibitorképződés kockázatáról. A terméktájékoztató felül további tájékoztatást az inhibitorképződés kockázati tényezőiről, illetve bármilyen egyéb kockázatminimalizáló intézkedést nem javasoltak.

A csoport továbbá egyetértett azzal, hogy az egyes készítmények esetében az inhibitorok gyakoriságára vonatkozó, specifikus adatokat ne illesszék be az alkalmazási előírásba, mivel a rendelkezésre álló vizsgálatok statisztikai ereje nem megfelelő ahhoz, hogy pontos következtetést lehessen levonni az abszolút gyakoriságra vonatkozóan az egyes készítmények esetében, illetve az inhibitorok relatív gyakoriságát illetően a készítmények között.

A szakértők hangsúlyozták, hogy ösztönözni kell az egyetemek, a gyógyszeripar és a szabályozók közötti együttműködést, hogy harmonizált adatokat lehessen gyűjteni a regisztereken keresztül.

A PRAC következtetései

Összefoglalva, az eredeti értékelés és a felülvizsgálati eljárás alapján a PRAC fenntartja következtetéseit, miszerint a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató (az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontja) megállapodás szerinti módosítása mellett.

2017. szeptember 1-jén a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerekre (lásd I. és A. mellékletek) vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a korábban nem kezelt betegeknél a rekombináns és plazmából kivont FVIII készítmények osztályai vonatkozásában az inhibitorképződés kockázatával kapcsolatosan benyújtott adatok összességét. Ez magában foglalta a publikált szakirodalmat (SIPPET vizsgálat⁶), az individuális klinikai vizsgálatokban és számos megfigyeléses vizsgálatban generált és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat, beleértve a nagyméretű, multicentrikus kohorszvizsgálatokból nyert adatokat, továbbá az uniós tagállamok nemzeti illetékes hatóságai által benyújtott adatokat, valamint a SIPPET vizsgálat szerzői által adott válaszokat. A PRAC megvizsgálta továbbá az LFB Biomedicaments által benyújtott, a PRAC ajánlás felülvizsgálati kérelmének alapját képező indoklást, valamint két, 2017. február 22-én és augusztus 3-án tartott szakértői ülés álláspontját.
- A PRAC megjegyezte, hogy a SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és összességében korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények közötti heterogenitás miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; és különösen az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre.
- A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy az eddig végzett vizsgálatok változatos módszertani korlátokkal bírnak, és mindent együttvéve nincs világos és konzisztens bizonyíték, amely a rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII készítményosztályok közötti, relatív kockázatok eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között. Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.
- A PRAC megjegyezte, hogy a VIII-as faktor készítmények hatásossága és biztonságossága igazolt a haemophilia A-ban szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésében és megelőzésében. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy vélte, hogy az FVIII készítmények alkalmazási előírásának frissítése indokolt: a 4.4 pontot módosítani kell az FVIII inhibitorképződés miatt a betegek monitorozásának klinikai fontosságára utaló figyelmeztetés beillesztésével. A 4.8 és 5.1 pontokkal kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. A nem kellően szilárd (például módszertani korlátokkal bíró) klinikai vizsgálatok eredményeit nem szabad az FVIII készítmények terméktájékoztatóban feltüntetni. A PRAC a kísérőiratok ennek megfelelő módosításait javasolta. Emellett, mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknél „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC

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

javasolta, hogy az ezen készítmények terméktájékoztatóit ezeknek a gyakoriságoknak megfelelően módosítsák, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, és javasolta a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.