

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iblias 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 1 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 2 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 3 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone nominaliai yra 250/500/1 000/2 000/3 000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus.

- Viename mililitre paruošto, injekciniame vandenyje ištirpinto 250 TV Iblias yra maždaug 100 TV (250 TV / 2,5 ml) rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto, injekciniame vandenyje ištirpinto 500 TV Iblias yra maždaug 200 TV (500 TV / 2,5 ml) rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto, injekciniame vandenyje ištirpinto 1 000 TV Iblias yra maždaug 400 TV (1 000 TV / 2,5 ml) rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto, injekciniame vandenyje ištirpinto 2 000 TV Iblias yra maždaug 400 TV (2 000 TV / 5 ml) rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto, injekciniame vandenyje ištirpinto 3 000 TV Iblias yra maždaug 600 TV (3 000 TV / 5 ml) rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant Europos farmakopėjos chromogeninį tyrimą. Iblias specifinis aktyvumas yra maždaug 4 000 TV/mg baltymo.

Oktokogas alfa (viso ilgio rekombinantinis žmogaus krešėjimo faktorius VIII (rDNR)) yra išgrynintas baltymas, turintis 2 332 aminorūgštis. Jis gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, į kurias įterptas žmogaus VIII faktoriaus genas. Iblias ruošiamas ląstelių auginimo, išgryninimo ar galutinio vaistinio preparato formulavimo procesuose nenaudojant žmonių ar gyvūninės kilmės baltymų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: kieti, balti ar gelsvi milteliai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo, skaidrus tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Iblis galima vartoti visų amžiaus grupių pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

Pakaitinio gydymo dozė ir trukmė priklauso nuo VIII faktoriaus trūkumo sunkumo, kraujavimo vietos ir apimties bei klinikinės paciento būklės.

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams.

VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Pacientui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5 % iki 2,5 %, lyginant su normaliu aktyvumu.

Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

Reikiami vienetai = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus padidėjimas (% arba TV/dl) × stebėto atsigavimo atvirkštinis dydis (t. y., 0,5 esant 2,0 % atsigavimui)

Vartojamas kiekis ir vartojimo dažnis visada kiekvienu atveju turi būti pritaikomas, atsižvelgiant į klinikinį veiksmingumą individualiu atveju.

Pasireiškus toliau nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma). Toliau pateikiamą lentelę galima naudoti kaip dozavimo rekomendacijas kraujavimo epizodams ir operacijoms.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos kraujavimo epizodams ir operacijoms

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktorius kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos)/ Trukmė (dienos)
Kraujavimas Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20-40	Infuziją kartokite kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30-60	Infuziją kartokite kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir ūminis pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai	60-100	Infuziją kartokite kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija Smulki operacija, įskaitant danties ekstrakciją	30-60	Infuziją kartokite kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas.
Didelės apimties operacija	80-100 (prieš ir po operacijos)	Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada gydykite ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30 %-60 % (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės paaugliams (≥ 12 metų) ir suaugusiems pacientams yra 20-40 TV Iblis 1 kg kūno svorio, du arba tris kartus per savaitę.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems pacientams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Anksčiau neigydyti pacientai

Iblis saugumas ir veiksmingumas anksčiau neigydytiems pacientams dar neištirtas. Duomenų nepakanka.

Vaikų populiacija

Atliktas saugumo ir veiksmingumo tyrimas 0-12 metų vaikams (žr. 5.1 skyrių); duomenų jaunesniems nei 1 metų vaikams nepakanka.

Rekomenduojamos profilaktinės dozės yra 20-50 TV/kg du kartus per savaitę, tris kartus per savaitę arba kas antrą dieną, atsižvelgiant į individualius poreikius. Vyresniems nei 12 metų pacientams vaikams dozavimo rekomendacijos yra tokios pat kaip suaugusiems.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Iblis suleidžiamas į veną per 2-5 minutes, priklausomai nuo bendro tūrio. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus infuzijos greitis: 2 ml/min.).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymus.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Iblias, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos.

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją.

Šoko ištiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas yra žinoma sergančių hemofilija A gydymo komplikacija. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus prokoaguliacinį aktyvumą, kurie, pagal modifikuotą kiekybinę analizę, matuojami Bethesda vienetais (BV) plazmos mililitrui. Inhibitorių susidarymo rizika yra susijusi su ligos sunkumu bei VIII faktoriaus ekspozicija (didžiausia rizika yra pirmąsias 20 vaistinio preparato ekspozicijos parų). Retais atvejais inhibitorių gali susidaryti praėjus pirmosioms 100 ekspozicijos parų.

Anksčiau preparato vartojusiems pacientams (daugiau kaip 100 ekspozicijos parų), kuriems anksčiau buvo atsiradę inhibitorių, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėta inhibitorių pakartotinio atsiradimo (mažo titro) atvejų. Taigi, po kiekvieno vaistinio preparato pakeitimo rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus dėl inhibitorių susidarymo.

Klinikinis inhibitorių susidarymo reikšmingumas priklauso nuo inhibitoriaus titro: inhibitoriai, kurių titras mažas, kurie yra laikinai arba kurių titras būna nuolatos mažas, kelia mažesnę nepakankamo terapinio poveikio riziką, palyginti su inhibitoriais, kurių titras didelis.

Apskritai atitinkamais klinikiniais stebėjimais bei laboratoriniais tyrimais turi būti atidžiai stebima, ar VIII krešėjimo faktoriaus preparatais gydomų pacientų organizme neatsirado inhibitorių. Jeigu numatyto VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje pasiekti nepavyksta arba jeigu vartojant atitinkamą dozę kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nesusidarė VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių inhibitorių kiekis didelis, gydymas VIII faktoriu gali būti neveiksmingas, todėl būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokių pacientų gydymui turi vadovauti hemofilijos ir VIII faktoriaus inhibitorių gydymo patirties turintys gydytojai.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriu. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką. Šios komplikacijos nebuvo susijusios su pačiu vaistiniu preparatu.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Iblias, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti išpėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

Sudėtyje esantis natriis

Taikoma 250/500/1 000 TV stiprumo vaistiniams preparatams:

Viename šio paruošto tirpalo flakone yra 0,081 mmol natrio (1,86 mg viename flakone). Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Taikoma 2 000/3 000 TV stiprumo vaistiniams preparatams:

Viename šio paruošto tirpalo flakone yra 0,156 mmol natrio (3,59 mg viename flakone). Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (rDNR) vaistinių preparatų sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar VIII faktorių saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. VIII faktoriaus poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Todėl VIII faktoriaus nėštumo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Žindymas

Nežinoma, ar Iblias išsiskiria į motinos pieną. Išsiskyrimas į gyvūnų pieną neištirtas. Todėl VIII faktoriaus žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Iblias poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta ir jo poveikis žmogaus vaisingumui nebuvo nustatytas kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Kadangi Iblias yra pakaitinis endogeninio VIII faktoriaus baltymas, nepageidaujamas poveikis vaisingumui nėra tikėtinas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jeigu pacientams pasireiškia svaigulys arba kiti simptomai, veikiantys gebėjimą susikaupti ir reakciją, rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, kol simptomai nepraeis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (kurios gali apimti angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, ruples, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Gali atsirasti antikūnų pelės ir žiurkėno baltymui su būdingomis padidėjusio jautrumo reakcijomis.

Hemofilija A sergantiems pacientams, gydomiems VIII faktoriumi, įskaitant Iblis, gali susidaryti neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Tokių inhibitorių susidarymas, pasireiškia nepakankamu terapiniu poveikiu. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją). Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatytas nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis

MedDRA standartinės organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	dažnas
	VIII faktoriaus slopinimas	nedažnas (AGP)*
Širdies sutrikimai	Palpitacija, sinusinė tachikardija	dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, pilvo diskomfortas, dispepsija	dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, krūtinės diskomfortas, injekcijos vietos reakcijos**	dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, galvos svaigimas	dažnas
	Disgeuzija	nedažnas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas, bėrimas***, alerginis dermatitas	dažnas
	Dilgėlinė	nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Raudonis	nedažnas

* Dažnis paremtas visų FVIII preparatų tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia hemofilija A. AGP – anksčiau gydyti pacientai.

** Įskaitant kraujavimą injekcijos vietoje, hematomą, skausmą infuzijos vietoje, niežėjimą, patinimą.

*** bėrimas, eriteminis bėrimas, niežintis bėrimas.

Vaikų populiacija

Užbaigtais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 71 anksčiau gydytas vaikas, nustatyta, kad vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašus kaip suaugusiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo simptomų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas - B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / von Willebrand faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie von Willebrand faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lyties nulemtas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII: C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus koncentraciją plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Iblias sudėtyje nėra von Willebrand faktoriaus.

Farmakodinaminis poveikis

Hemofilija sergančių ligonių dalinio aktyvuoto tromboplastino laikas (DATL) būna pailgėjęs. DATL nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Gydytas rFVIII normalizuoja DATL panašiai kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kraujavimo kontrolė ir profilaktika

Buvo atlikti du daugiacentriai, atviri, kryžminiai, nekontroliuojami, atsitiktinių imčių tyrimai, kuriuose dalyvavo anksčiau gydyti suaugusieji ir (arba) paaugliai, sergantys sunkia hemofilija A (< 1 %), ir vienas daugiacentris, atviras, nekontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti < 12 metų vaikai, sergantys sunkia hemofilija A.

Iš viso į klinikinių tyrimų programą buvo įtraukti 204 tiriamieji, iš kurių 153 tiriamieji buvo ≥ 12 metų ir 51 tiriamasis buvo < 12 metų. 140 tiriamųjų buvo gydomi mažiausiai 12 mėnesių, 55 iš šių tiriamųjų buvo gydomi vidutiniškai 24 mėnesius.

3 lentelė. Vartojimo ir bendros sėkmės rodikliai (pacientai, gydomi tik profilaktiškai)

	Jaunesni vaikai (nuo 0 iki < 6 metų)	Vyresni vaikai (nuo 6 iki < 12 metų)	Paaugliai ir suaugusieji 12-65 metų			Iš viso
			1 tyrimas	2 tyrimas 2 ×/savaitę dozė	2 tyrimas 3 ×/savaitę dozė	
Tyrimo dalyviai	25	26	62	28	31	172
Dozė/profilaktinė injekcija, TV/kg KS mediana (min., maks.)	36 TV/kg (21; 58 TV/kg)	32 TV/kg (22; 50 TV/kg)	31 TV/kg (21; 43 TV/kg)	30 TV/kg (21; 34 TV/kg)	37 TV/kg (30; 42 TV/kg)	32 TV/kg (21; 58 TV/kg)
AKR – visi kraujavimai (mediana, Q1, Q3)	2,0 (0,0, 6,0)	0,9 (0,0, 5,8)	1,0 (0,0, 5,1)	4,0 (0,0, 8,0)	2,0 (0,0, 4,9)	2,0 (0,0, 6,1)
Dozė/injekcija kraujavimui gydyti Mediana (min.; maks.)	39 TV/kg (21; 72 TV/kg)	32 TV/kg (22; 50 TV/kg)	29 TV/kg (13; 54 TV/kg)	28 TV/kg (19; 39 TV/kg)	31 TV/kg (21; 49 TV/kg)	31 TV/kg (13; 72 TV/kg)
Sėkmės rodiklis*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

AKR – anualizuotas kraujavimo rodiklis (*angl.* annualized bleed rate)

Q1 pirmasis kvartilis; Q3 trečiasis kvartilis

KS: kūno svoris

*Sėkmės rodiklis, apibrėžiamas kaip sėkmingai gydytų kraujavimų, skiriant = / < 2 infuzijas, %

5.2 Farmakokinetinės savybės

Iblias farmakokinetinės (FK) savybės sunkia hemofilija A sergantiems anksčiau gydytiems pacientams (AGP) buvo vertinamos po 50 TV/kg vartojimo 21 tiriamajam, kuriam buvo ≥ 18 metų, 5 tiriamiesiems, kuriems buvo ≥ 12 metų ir < 18 metų bei 19 tiriamųjų, kuriems buvo < 12 metų.

Buvo sukurtas populiacijos FK modelis, paremtas visais turimais FVIII matavimais (remiantis dažnai atliekamu FK mėginių ėmimu ir visais išgydymo mėginiais) per visą 3 klinikinių tyrimų laikotarpį, leidžiančiais apskaičiuoti įvairiuose tyrimuose dalyvaujančių tiriamųjų FK parametrus. 4 lentelėje pateikiami FK parametrai, paremti populiacijos FK modeliu.

4 lentelė. FK parametrai (geometrinis vidurkis (VK %)), paremti chromogeniniu tyrimu. *

FK parametras	≥ 18 metų N = 109	Nuo 12 iki < 18 metų N = 23	Nuo 6 iki < 12 metų N = 27	Nuo 0 iki < 6 metų N = 24
T _{1/2} (val.)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (TV.val./dl) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
KL (dl/val./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)

*Remiantis populiacijos FK rodikliais

**AUC apskaičiuotas 50 TV/kg dozei

Pakartotini FK matavimai po 6-12 profilaktinio gydymo Iblias mėnesių neparodė jokių reikšmingų FK savybių pokyčių po ilgalaikio gydymo.

Atliekant tarptautinį tyrimą, kuriame dalyvavo 41 klinikinė laboratorija, buvo vertinamas Iblias veiksmingumas FVIII:C tyrimuose ir lyginamas su rinkoje esančiu viso ilgio rFVIII preparatu. Gauti panašūs abiejų preparatų rezultatai. Galima įvertinti Iblias FVIII:C plazmoje, atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą ir chromogeninį tyrimą, naudojant įprastus laboratorijos metodus.

Anksčiau gydytų pacientų pakopomis didėjančio atsigavimo analizė parodė, kad vartojant Iblias, stebimas vidutinis padidėjimas > 2 % (> 2 TV/ dl) vienam TV/kg kūno svorio. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi. Reikšmingų pokyčių per 6-12 mėnesių gydymo laikotarpį nenustatyta.

5 lentelė. III fazės pakopomis didėjančio atsigavimo rezultatai

Tyrimo dalyviai	N = 115
Chromogeninio tyrimo rezultatai Mediana; (Q1; Q3) (TV/dl / TV/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Vienos pakopos tyrimo rezultatai Mediana; (Q1; Q3) (TV/dl / TV/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo, *in vitro* genotoksiškumo ir trumpalaikių kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinės rizikos žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, ilgesnių nei 5 dienų trukmės, toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Tokie tyrimai nėra laikomi reikšmingais dėl antikūnų prieš heterologinį žmogaus baltymą susidarymo gyvūnams. Taip pat FVIII yra vidinis baltymas, kuris neveikia reprodukcijos ir nesukelia kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**Milteliai

Sacharozė

Histidinas

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Polisorbatas 80

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktas infuzijų sistemas, nes vartojimo metu žmogaus rekombinantinį VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis kai kurių infuzijos sistemų paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

Įrodyta, kad paruošto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos, laikant kambario temperatūroje.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant suvartoti. Jei preparatas nėra suvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo laiką reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Iblias pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su pilku halogenobutilo gumos kamščiu ir aliumininiu sandarikliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml 1 tipo skaidraus stiklo flakonas su pilku chlorobutilo gumos kamščiu ir aliumininiu sandarikliu)
- papildoma pakuotė su:
 - 1 filtro perpylimo įtaisu 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 venepunkcijos rinkiniu,
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštu,
 - 2 vienkartiniais alkoholiu suvilgytaistamponais.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Iblias pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus ir bespalvis tirpalas.

Iblias miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml arba 5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų flakono filtro perpylimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojimą parenterinius vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas Iblias yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas per flakono filtro perpylimo įtaisą į sterilų vienkartinį švirkštą (abu tiekiami). Iblias reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus (flakono adapterį, flakoną su injekciniu vandeniu, vienkartinį švirkštą, venepunkcijos rinkinį).

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant flakono adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/15/1077/001 - Iblias 250 TV
EU/1/15/1077/002 - Iblias 500 TV
EU/1/15/1077/003 - Iblias 1 000 TV
EU/1/15/1077/004 - Iblias 2 000 TV
EU/1/15/1077/005 - Iblias 3 000 TV

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. vasario 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
Jungtinės Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedą: preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

-

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinami saugumo protokolai teikiami remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje nustatytais reikalavimais.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įsipareigojimas atlikti poregistracinius veiksmus**

Registruotojas per nurodytą laikotarpį pabaigs žemiau nurodytus veiksmus:

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas: kad būtų nustatytas Iblis saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems pacientams, registruotojas turi pateikti vykstančio tyrimo „13400 - Leopold Kids B dalis“ rezultatus.	12/2018
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas: kad būtų nustatytas ilgalaikio gydymo Iblis saugumas ir veiksmingumas, registruotojas turi pateikti vykstančio tyrimo „13400 - Leopold Kids pratęsimas“ rezultatus.	12/2020

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iblias 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 1 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 2 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Iblias 3 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

1 flakonas: 250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).
1 flakonas: 500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).
1 flakonas: 1 000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).
1 flakonas: 2 000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).
1 flakonas: 3 000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, histidinas, glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, polisorbato 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais.
1 flakonas su 2,5 ml injekcinio vandens.
1 flakonas su 5 ml injekcinio vandens.

Vienoje įrenginio pakuotėje yra:

- 1 filtro perpylimo įtaisų 20/20 [Mix2Vial],
- 1 venepunkcijos rinkiniu,
- 1 vienkartinis 5 ml švirkštus,
- 2 vienkartiniais alkoholiu suvilgytais tamponais.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną. Tik viena dozė.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Tinka iki (laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje – 12 mėnesių periodo pabaiga):

Po šios datos vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/15/1077/001 – Iblias 250 TV
EU/1/15/1077/002 – Iblias 500 TV
EU/1/15/1077/003 – Iblias 1 000 TV
EU/1/15/1077/004 – Iblias 2 000 TV
EU/1/15/1077/005 – Iblias 3 000 TV

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Iblias 250

Iblias 500

Iblias 1 000

Iblias 2 000

Iblias 3 000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Iblias 250 TV milteliai injekciniam tirpalui
Iblias 500 TV milteliai injekciniam tirpalui
Iblias 1 000 TV milteliai injekciniam tirpalui
Iblias 2 000 TV milteliai injekciniam tirpalui
Iblias 3 000 TV milteliai injekciniam tirpalui

rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV (oktokogo alfa) (paruošus – 100 TV/ml).
500 TV (oktokogo alfa) (paruošus – 200 TV/ml).
1 000 TV (oktokogo alfa) (paruošus – 400 TV/ml).
2 000 TV (oktokogo alfa) (paruošus – 400 TV/ml).
3 000 TV (oktokogo alfa) (paruošus – 600 TV/ml).

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU INJEKCINIŲ VANDENIU**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml [250/500/1 000 TV stiprumų paruošimui]
5 ml [2 000/3 000 TV stiprumų paruošimui]

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Iblias 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Iblias 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Iblias 1 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Iblias 2 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Iblias 3 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Iblias ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Iblias
3. Kaip vartoti Iblias
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Iblias
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Iblias ir kam jis vartojamas

Iblias yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos rekombinantinio žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius, taip pat vadinamo oktokogu alfa. Iblias ruošiamas rekombinantinės DNR technologijos būdu, nenaudojant žmonių ar gyvūninės kilmės baltymų gamybos proceso metu. VIII faktorius yra baltymas, įprastai aptinkamas kraujyje, kuris padeda jam krešėti.

Iblias skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Iblias

Iblias vartoti negalima

- jeigu yra alergija oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymams.

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, Iblias vartoti negalima. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Imkitės specialių atsargumo priemonių vartodami Iblias ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- Jums pasireiškia spaudimas krūtinėje, galvos svaigimas (taip pat kai Jūs atsistojate iš sėdimos padėties ar atsigulate), ruplės, niežtintis bėrimas (dilgėlinė), švokštimas silpnumas ar atsiranda

- alpulys. Tai gali būti retos sunkios, staigios alerginės reakcijos (anafilaksinės reakcijos) į Iblias požymiai. Jei taip atsitinka, **reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą** ir kreiptis į gydytoją.
- vartojant įprastą Iblias dozę kraujavimas nesustoja. Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliame jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūs ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant Iblias, nedelsdami praneškite gydytojui.
 - anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių kitam preparatui. Jei Jūs keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
 - nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika.
 - Iblias skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), Jums gali būti su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozė) kateterio įvedimo vietoje, rizika.

Kiti vaistai ir Iblias

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vaikams ir paaugliams

Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taikomi visų amžiaus grupių pacientams, suaugusiesiems ir vaikams.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

VIII faktoriaus vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra, nes moterims hemofilija A pasireiškia retai. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra tikėtina, kad Iblias veiks vyrų arba moterų pacientų vaisingumą, nes veiklioji medžiaga yra įprastai aptinkama organizme.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu Jums pasireiškia svaigulys arba kiti simptomai, veikiantys gebėjimą susikaupti ir reakciją, rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, kol simptomai nepraeis.

Iblias sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą suleidus Iblias žymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

3. Kaip vartoti Iblias

Gydymą Iblias pradės gydytojas, turintis hemofilijos A sergančių pacientų gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kraujavimo gydymas

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui Jūsų kraujyje pasiekti. Šio vaisto dozę ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į individualius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali pririnkti didesnių vaisto dozių nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę. Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Iblias priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz.:

- svorio,
- hemofilijos sunkumo,
- kraujavimo vietos ir sunkumo,
- inhibitorių buvimo, inhibitorių titro,
- reikiamo VIII faktoriaus kiekio.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Iblias vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktoko alfa dozės vienam kg kūno svorio, suleidžiamos du ar tris kartus per savaitę. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems pacientams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Iblias galima vartoti bet kurio amžiaus vaikams. Jaunesniems nei 12 metų vaikams gali prireikti didesnių dozių arba dažnesnių injekcijų.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnės Iblias dozės. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti kitą preparatą.

Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite Iblias dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai hemofilija yra gydoma visą gyvenimą.

Kaip suleidžiamas Iblias

Šis vaistas suleidžiamas į veną per 2-5 minutes, priklausomai nuo bendro tūrio ir Jūsų reakcijos.

Vaistą reikia suvartoti 3 valandų bėgyje po tirpalo paruošimo.

Kaip Iblias ruošiamas vartojimui

Naudokite tik šio vaisto pakuotėje pateiktas priemones. Jei šie komponentai negali būti naudojami, susisiekite su gydytoju. Jei kuris nors pakuotės komponentas atidarytas arba sugadintas, nenaudokite jo.

Paruoštą preparatą prieš vartojimą reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės.

Filtruojama naudojant Mix2Vial adapterį.

Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nevartokite tirpalo, jei jame yra matomų dalelių arba tirpalas yra drumstas. Griežtai laikykitės Jūsų gydytojo nurodymų ir išsamios ruošimo ir vartojimo instrukcijos, kuri pateikta šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Iblias dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Iblias dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Iblias

- Vartokite kitą dozę ir toliau tęsti vartojimą reguliariai, kaip nurodė gydytojas;
- **negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Iblias

Negalima nustoti vartoti Iblias nepsitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis yra **alerginės reakcijos** arba anafilaksinis šokas (nedažna, sunki alerginė reakcija, veikianti kraujospūdį ir kvėpavimą). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, **nedelsdami nutraukite injekciją (ar) infuziją ir kreipkitės į gydytoją**. Toliau išvardinti simptomai, **pasireiškę injekcijos/infuzijos metu**, gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai:

- spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotenzija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpulyš);
- pykinimas.

Anksčiau VIII faktoriumi gydytiems pacientams (daugiau kaip 150 gydymo dienų) nedažnai (mažiau kaip 1 iš 100 pacientų) susidaro slopinančių antikūnų (žr. 2 skyrių). Jeigu taip atsitiktų, vaistas gali nebeveikti tinkamai ir Jums gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų):

- padidėję limfmazgiai (patinimas po kaklo, pažasties ar kirkšnies oda);
- širdies palpitacijos (sunkaus, greito ar nereguliaraus širdies plakimo pojūtis);
- greitas širdies plakimas;
- pilvo skausmas ar diskomfortas;
- nevirškinimas;
- karščiavimas;
- krūtinės skausmas ar diskomfortas;
- vietinės reakcijos vaisto leidimo vietoje (pvz., kraujavimas po oda, intensyvus niežėjimas, patinimas; deginimo pojūtis, laikinas paraudimas);
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- sutrikęs užmigimas;
- išbėrimas ir (arba) niežintis išbėrimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų):

- alerginės reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją;
- disgeuzija (pakitęs skonis)
- dilgėlinė (niežintis bėrimas);
- raudonis (veido paraudimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Iblias

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas.

Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų **negalima** išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Iblias sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Kiekviename Iblias flakone nominaliai yra 250, 500, 1 000, 2 000 arba 3 000 TV oktokogo alfa.

Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, histidinas, glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, polisorbatas 80 (*žr. 2 skyriaus pabaigą*).

Tirpiklis

Injekcinis vanduo.

Iblias išvaizda ir kiekis pakuotėje

Iblias yra tiekiamas milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gumulėliai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus.

Kiekvienoje šio vaisto pakuotėje yra vaisto ruošimo ir vartojimo komponentai.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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


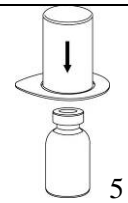
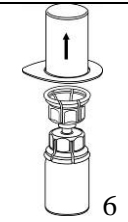



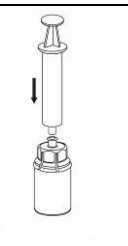
Tel: +44 (0)1444 447405

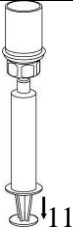

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas { MMMM m.-{ mėnesio } mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Išsamios Iblis ruošimo ir vartojimo instrukcijos, naudojant Mix2Vial adapterį:

1. Gerai nusiplaukite rankas muilu ir šiltu vandeniu.	
2. Rankose pašildykite abu neatidarytus flakonus iki komfortiškos temperatūros (neviršykite 37 °C temperatūros).	
3. Užtikrinkite, kad prieš atidarant Mix2Vial pakuotę būtų nuimti preparato ir tirpiklio flakonų gaubiamieji dangteliai ir kad kamščiai būtų apdoroti antiseptiniu tirpalu bei išdžiūvę.	
4. Atidarykite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. Neišimkite Mix2Vial iš lizdinės pakuotės!	
5. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai laikykite flakoną. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdine pakuote ir stumkite mėlyno adapterio galo smaigalį tiesiai žemyn pro tirpiklio flakono kamštį.	
6. Atsargiai išimkite lizdinę pakuotę iš Mix2Vial rinkinio, laikydami už krašto, ir traukdami vertikaliai į viršų. Įsitikinkite, kad traukiate tik lizdinę pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.	
7. Padėkite preparato flakoną ant lygaus ir tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną su pritvirtintu Mix2Vial rinkiniu ir stumkite skaidraus adapterio galo smaigalį tiesiai žemyn pro preparato flakono kamštį. Tirpiklis automatiškai ištekės į preparato flakoną.	
8. Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinio preparato pusę, kita ranka suimkite tirpiklio pusę ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę atsargiai atsukite rinkinį atskirdami į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną su pritvirtintu mėlynu Mix2Vial adapteriu.	
9. Švelniai sukiojate preparato flakoną su pritvirtintu skaidriu adapteriu, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartodami apžiūrėkite patikrindami, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Nenaudokite tirpalų, kuriuose yra matomų dalelių arba kurie yra drumsti.	
10. Įtraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną stačioje padėtyje, pritvirtinkite švirkštą prie Mix2Vial Luer Lock jungties sukdami pagal laikrodžio rodyklę. Suleiskite į preparato flakoną oro.	

<p>11. Laikydami švirkšto stūmoklio kotą nuspaustą, apverskite sistemą ir įtraukite tirpalą į švirkštą lėtai traukdami stūmoklio kotą atgal.</p>	
<p>12. Dabar, kai tirpalas buvo perkeltas į švirkštą, tvirtai laikykite švirkšto korpusą (laikydami švirkšto stūmoklio kotą nukreiptą žemyn) ir atjunkite skaidrų Mix2Vial adapterį nuo švirkšto atsukdami prieš laikrodžio rodyklę. Laikykite švirkštą stačioje padėtyje ir stumkite stūmoklio kotą, kol švirkšte neliks oro.</p>	
<p>13. Uždėkite turniketą ant rankos.</p>	
<p>14. Nustatykite injekcijos vietą ir nuvalykite odą alkoholiu suvilgytu tamponu.</p>	
<p>15. Pradurkite veną ir pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.</p>	
<p>16. Palaukite, kol kraujas sutekės atgal į atvirąjį venepunkcijos rinkinio galą, tada pritvirtinkite švirkštą su tirpalu. Užtikrinkite, kad į švirkštą nepatektų kraujo.</p>	
<p>17. Nuimkite turniketą.</p>	
<p>18. Suleiskite tirpalą į veną per 2-5 minutes, stebėdami adatos padėtį. Leidimo greitis parenkamas pagal Jūsų reakciją, tačiau negalima leisti didesniu nei 2 ml per minutę greičiu.</p>	
<p>19. Jei reikia suleisti papildomą dozę, naudokite naują švirkštą su preparatu, paruoštu kaip aprašyta aukščiau.</p>	
<p>20. Jei papildomos dozės suleisti nereikia, venepunkcijos rinkinį ir švirkštą nuimkite. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos ant ištiesios rankos maždaug 2 minutes. Pabaigoje lengvai prispauskite prie injekcijos vietos tvarstį ir apsvarstykite, ar reikalingas pleistras.</p>	

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ilgimtos hemofilijos gydymas šiuo metu grindžiamas profilaktine arba pagal poreikį atliekama kraujo krešėjimo VIII faktoriaus (FVIII) pakaitine terapija. FVIII pakaitinėje terapijoje apskritai galima skirti dvi plačias preparatų klases: iš plazmos išskirtą (pdFVIII) ir rekombinantinį (rFVIII) FVIII. Europos Sąjungoje yra labai daug registruotų leidžiamų naudoti pavienių pdFVIII ir rFVIII preparatų.

FVIII terapijos svarbi komplikacija yra IgG klasės aloantikūnų (inhibitorių), kurie neutralizuoja FVIII veikimą, neleidžiami kontroliuoti kraujavimo, atsiradimas. Gdomiems pacientams, kurių organizme susidarė inhibitorių, reikia atidžios individualios priežiūros ir jų liga gali būti atspari gydymui.

Gydymas ir pdFVIII, ir rFVIII preparatais gali paskatinti inhibitorių susidarymą (jis tiriamas Betesdos analizės Neimegeno metodu ir apibrėžiamas taip: $\geq 0,6$ Betesdos vieneto (BU) – „mažo titro“ inhibitorius, > 5 BU – „didelio titro“ inhibitorius).

Reiškinys, kai hemofilija A sergančių pacientų, gydomų FVIII preparatais, organizmas gamina inhibitorius, daugiausia pasitaiko anksčiau negydytiems pacientams arba minimaliai gydytiems pacientams per pirmas 50 vaisto vartojimo dienas. Inhibitorių atsiradimas mažiau tikėtinas tada, kai pacientai jau yra gydyti anksčiau.

Žinomus inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius galima skirstyti į su pacientu susijusius veiksnius ir su gydymu susijusius veiksnius:

- su pacientu susiję rizikos veiksniai yra F8 tipo genų mutacija, sunki hemofilijos forma, etninė kilmė, inhibitorių susidarymo šeimoje anamnezė ir galbūt HLA-DR (žmogaus leukocitų antigenų su D antigenu susijusi) sandara;
- su gydymu susiję veiksniai yra vaisto vartojimo intensyvumas, vaisto vartojimo dienų skaičius, gydymas pagal poreikį, keliantis didesnę riziką negu profilaktika, ypač kai yra tokių pavojaus ženklų kaip patirta trauma ar operacija, taip pat didesnė rizika yra tada, kai pirmą kartą gydomas pacientas yra jauno amžiaus.

Tebėra neaiškumų dėl to, ar inhibitorių susidarymo rizika reikšmingai skiriasi naudojant įvairių rūšių FVIII pakaitinius preparatus. Skirtumai tarp kiekvienos FVIII klasės preparatų yra biologiškai tikėtini, todėl tikėtina ir skirtinga pavienių preparatų rizika. Preparatai pdFVIII klasėje yra preparatai su Von Willebrando faktoriumi (VWF) arba be jo, o tuose preparatuose, kurių sudėtyje yra VWF, būna įvairūs VWF kiekiai. Po kai kurių eksperimentinių tyrimų daroma prielaida, kad VWF funkcija yra apsaugoti FVIII epitopus, kad jų neatpažintų antigenus pateikiančios ląstelės, taip mažinant imunogeniškumą, nors kol kas tai tėra teorija. VWF faktoriaus nėra rFVIII preparatuose, tačiau rFVIII klasei yra būdinga didelė preparatų įvairovė, pavyzdžiui, dėl skirtingų taikomų gamybos procesų – per pastaruosius 20 metų įvairūs gamintojai gamino labai daug įvairių preparatų. Šie skirtingi gamybos procesai (įskaitant skirtingas rFVIII preparatų inžinerijai naudojamas ląstelių linijas) teoriškai gali lemti skirtingą imunogeniškumą.

2016 m. gegužės mėn. žurnale *New England Journal of Medicine* paskelbtas atvirasis randomizuotas kontroliuojamas tyrimas¹, kuriuo siekta tirti inhibitorių susidarymo dažnį palyginant abiejų klasių (pdFVIII ir rFVIII) preparatus. Šis tyrimas, vadinamas SIPPET tyrimu (inhibitorių atsiradimo 1–3 metų amžiaus vaikų organizme dėl kraujo plazmos preparatų vartojimo tyrimas), atliktas siekiant įvertinti santykinę inhibitorių riziką pacientams, gydomiems pdFVIII preparatais, palyginti su rFVIII preparatais. Jį atliekant nustatyta, kad rFVIII preparatais gydytų pacientų

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)

organizme visų inhibitorių susidarymo dažnis buvo 87 % didesnis negu tų, kurie gydyti pdFVIII (su VWF) (rizikos santykis 1,87; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,17–2,96).

2016 m. liepos 6 d. Vokietijos Paulo Ehrlich'o institutas pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl farmakologinio budrumo duomenų ir paprašė PRAC įvertinti galimą SIPPET tyrimo rezultatų poveikį atitinkamų FVIII preparatų registracijos pažymėjimams ir pateikti rekomendaciją, ar reikėtų tuos pažymėjimus palikti, pakeisti, sustabdyti jų galiojimą arba juos panaikinti ir ar reikėtų imtis kokių nors rizikos mažinimo priemonių. Per šią kreipimosi procedūrą daugiausia dėmesio skiriama inhibitorių susidarymo anksčiau negydytų pacientų organizme rizikai.

Po SIPPET tyrimo, apie kurį neseniai buvo paskelbta, registruotojų buvo paprašyta įvertinti, kokį poveikį šio tyrimo rezultatai ir kiti saugumui svarbūs duomenys apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytų pacientų organizme gali turėti jų FVIII preparatų registracijos pažymėjimams, be kita ko, apsvarstant rizikos mažinimo priemones.

Pagrindinių SIPPET tyrimo autorių taip pat buvo paprašyta atsakyti į klausimus iš pateikto sąrašo apie šio tyrimo metodus ir nustatytus faktus ir pateikti savo išvadas PRAC 2017 m. vasario mėn. plenariniame posėdyje. Darydamas savo išvadą PRAC taip pat atsižvelgė į informaciją, kurią pagrindiniai SIPPET tyrimo autoriai pateikė per šią kreipimosi procedūrą.

Klinikinių klausimų aptarimas

Paskelbti stebėjimu pagrįsti tyrimai

Registruotojų atsakymuose nurodyti įvairūs paskelbti stebėjimu pagrįsti tyrimai (CANAL, RODIN, „FranceCoag“, UKHCDO ir kt.), kuriais siekta įvertinti bet kokią skirtingą inhibitorių susidarymo riziką tarp pdFVIII ir rFVIII preparatų klasių, taip pat bet kokią skirtingą inhibitorių susidarymo riziką tarp rFVIII klasės preparatų.

Šiais tyrimais gauti skirtingi rezultatai ir jie turi stebėjimu grindžiamiems tyrimams būdingų trūkumų, visų pirma dėl galimos atrankos paklaidos. Inhibitorių susidarymo rizika priklauso nuo daugelio veiksnių (neskaitant bet kokios galimos konkrečiam preparatui būdingos rizikos) ir atliekant tokius tyrimus ne visada gebama surinkti informaciją apie aktualius nepriklausomus kintamuosius ir atitinkamai patikslinti analizes; likusi paklaida, atsiradusi dėl iškraipiančių veiksnių, neišvengiamai yra didelis neaiškumas. Be to, laikui bėgant keičiamas pavienių preparatų gamybos procesas, taip pat keičiami gydymo režimai įvairiuose centruose, todėl preparatų, kaip „tokių pačių“, palyginimai ne visada įmanomi. Dėl šių veiksnių yra sudėtinga kontroliuoti tokius tyrimus ir aiškinti jų rezultatus.

Atliekant CANAL tyrimą² negauta įrodymų, kad yra skirtumas tarp preparatų klasių, įskaitant pdFVIII preparatus, kurių sudėtyje yra nemaži Von Willebrando faktoriaus kiekiai; dėl „kliniškai reikšmingų“ inhibitorių nustatytas patikslintas rizikos santykis buvo 0,7 (95 % PI 0,4–1,1), o didelio titro inhibitorių (≥ 5 BU) – 0,8 (95 % PI 0,4–1,3).

Atliekant RODIN / Pednet tyrimą³ taip pat negauta įrodymų, kad yra inhibitorių rizikos skirtumas tarp klasių (visų pdFVIII preparatų ir visų rFVIII preparatų); dėl „kliniškai reikšmingų“ inhibitorių nustatytas patikslintas rizikos santykis buvo 0,96 (95 % PI 0,62–1,49), o didelio titro inhibitorių (≥ 5 BU/ml) – 0,95 (95 % PI 0,56–1,61). Tačiau atliekant šį tyrimą gauta įrodymų, kad inhibitorių

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>

(visų ir didelio titro) rizika yra didesnė naudojant 2-os kartos rFVIII oktokogą alfa (Kogenate FS / Helixate NexGen), palyginti su 3-ios kartos rFVIII oktokogą alfa (tai nustatyta remiantis tik preparato Advate duomenimis).

Panašiai kaip ir per RODIN / Pednet tyrimą, atliekant UKHCDO tyrimą nustatyta reikšminga didesnė inhibitorių (visų ir didelio titro) rizika naudojant preparatus Kogenate FS / Helixate NexGen (2-os kartos rFVIII), palyginti su Advate (3-ios kartos rFVIII), nors tai tapo nereikšminga, kai neatsižvelgta į Jungtinės Karalystės pacientų (taip pat dalyvavusių RODIN / Pednet tyrime) duomenis. Taip pat būta įrodymų, kad Refacto AF (kito 3-ios kartos rFVIII) rizika yra didesnė, palyginti su Advate, tačiau tik visų inhibitorių susidarymo atžvilgiu. Atliekant „FranceCoag“ tyrimą, kaip ir UKHCDO tyrimą, taip pat nenustatyta jokios statistiškai reikšmingos didesnės rizikos naudojant kokius nors rFVIII preparatus, palyginti su Advate, kai neatsižvelgta į Prancūzijos pacientų (taip pat dalyvavusių RODIN / Pednet tyrime) duomenis.

Prieš šią kreipimosi procedūrą buvo nurodyta, kad PRAC jau anksčiau svarstė RODIN / Pednet, UKHCDO ir „FranceCoag“ tyrimų reikšmę FVIII preparatų ES registracijos pažymėjimams. 2013 m. PRAC padarė išvadą, kad RODIN / Pednet nustatyti faktai nebuvo pakankamai patikimi, kad būtų galima pagrįsti išvadą, jog su Kogenate FS / Helixate NexGen siejama didesnė VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo rizika, palyginti su kitais preparatais. 2016 m. PRAC apsvairstė faktus, nustatytus atlikus visų trijų tyrimų (RODIN / Pednet, UKHCDO ir „FranceCoag“ tyrimų) metaanalizę, ir dar kartą padarė išvadą, kad šiuo metu turimi įrodymai nepatvirtina, jog su preparatais Kogenate Bayer / Helixate NexGen yra susijusi didesnė VIII faktoriaus inhibitorių rizika, palyginti su kitais rekombinantinio VIII faktoriaus preparatais, skiriamais anksčiau negydytiems pacientams.

Registruotojų remti tyrimai

Registruotojai pateikė mažo ir didelio titro inhibitorių susidarymo sunkia hemofilija A (VIII faktoriaus < 1 %) sergančių anksčiau negydytų pacientų organizme analizę, kurios duomenys gauti iš visų atliktų jų preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, kartu su kritiniu šių tyrimų ribotumo aptarimu.

Duomenys gauti iš daugybės labai įvairaus pobūdžio tyrimų, atliktų tiriant įvairius preparatus ir įvairiu laiku. Daugelis šių tyrimų buvo nedidelio masto ir nebuvo konkrečiai skirti inhibitorių rizikai vertinti tiriant anksčiau negydytus pacientus, sergančius sunkia hemofilija A. Tyrimai daugiausia buvo nerandomizuoti ir iš jų negauta duomenų, kad būtų galima atlikti lyginamąją analizę (pdFVIII ir rFVIII klasių palyginimą arba preparatų palyginimą rFVIII klasėje). Vis dėlto bendrieji inhibitorių susidarymo lygių įverčiai, nustatyti šiais pavienių preparatų tyrimais, apskritai atitinka didelio masto stebėjimais pagrįstų tyrimų nustatytus faktus.

Per didesnio masto ir aktualesnius pdFVIII preparatų tyrimus nustatyti inhibitorių susidarymo lygiai (dažnai nenurodyta, ar tai didelio titro, ar mažo titro inhibitoriai) buvo nuo 3,5 iki 33 %, daugiausia apie 10–25 %. Tačiau daugeliu atvejų buvo pateikta per mažai informacijos apie taikytus metodus, tirtas pacientų grupes ir inhibitorių pobūdį, kad būtų galima vertinti šią informaciją atsižvelgiant į naujesnius neseniai paskelbtus duomenis. Apie daugumą rFVIII preparatų turima naujesnės ir aktualesnės informacijos, gautos iš anksčiau negydytų pacientų klinikinių tyrimų. Inhibitorių susidarymo lygiai, nustatyti šiais tyrimais, yra 15–38 % (visų inhibitorių) ir 9–22,6 % (didelio titro inhibitorių), t. y. intervale „labai dažni“.

PRAC taip pat atsižvelgė į registruotojų pateiktus šiuo metu atliekamų CSL (CRD019_5001) ir Bayer (Leopold KIDS, 13400, B dalis) tyrimų tarpinius rezultatus.

Be to, PRAC išnagrinėjo klinikinių tyrimų ir mokslinės literatūros duomenis dėl inhibitorių *de novo* susidarymo anksčiau gydytų pacientų organizme. Ši analizė parodė, kad inhibitoriai susidaro kur kas rečiau, kai pacientai yra anksčiau gydyti, palyginti su anksčiau negydytais pacientais. Turimais

duomenimis, per daugelį tyrimų, įskaitant EUHASS registro tyrimą (Iorio A, 2017 m.⁴; Fischer K, 2015 m.⁵), nustatytą inhibitorių atsiradimo dažnį galima laikyti „nedažnu“.

SIPPET tyrimas

SIPPET tyrimas buvo atvirasis, randomizuotas, keliuose centruose atliktas tarpvalstybinis tyrimas, per kurį tirtas neutralizuojančių aloantikūnų susidarymo dažnis pacientų, sergančių sunkia įgimta hemofilija A (VIII faktoriaus koncentracija kraujo plazmoje < 1 %), organizme, naudojant pdFVIII arba rFVIII koncentratų. Tyrime dalyvavo tinkami pacientai (jaunesni negu 6 metų, vyriškos lyties, sergantys sunkia hemofilija A, anksčiau negydyti jokia FVIII koncentratu ar tik minimalia gydyti kraujo komponentais) 42 tyrimo vietose. Pirminiai ir antriniai rezultatai, vertinti per šį tyrimą, atitinkamai buvo visų inhibitorių ($\geq 0,4$ BU/ml) ir didelio titro inhibitorių (≥ 5 BU/ml) susidarymo dažnis.

Inhibitoriai susidarė 76 pacientų organizme, 50 iš jų susidarė inhibitoriai buvo didelio titro (≥ 5 BU). Inhibitoriai susidarė 29 iš 125 pdFVIII gydytų pacientų organizme (20 pacientų inhibitoriai buvo didelio titro) ir 47 iš 126 rFVIII gydytų pacientų organizme (30 pacientų inhibitoriai buvo didelio titro). Bendras visų inhibitorių susidarymo dažnis buvo 26,8 % (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 18,4–35,2) pdFVIII atveju ir 44,5 % (95 % PI 34,7–54,3) rFVIII atveju; bendras didelio titro inhibitorių susidarymo dažnis atitinkamai buvo 18,6 % (95 % PI 11,2–26,0) ir 28,4 % (95 % PI 19,6–37,2). Sudarytuose visų inhibitorių pagrindinės vertinamosios baigties Cox regresijos modeliuose su rFVIII susietas inhibitorių susidarymo dažnis buvo 87 % didesnis negu pdFVIII (rizikos santykis 1,87; 95 % PI 1,17–2,96). Ši sąsaja buvo nuosekliai stebima atliekant daugiamatę analizę. Didelio titro inhibitorių rizikos santykis buvo 1,69 (95 % PI 0,96–2,98).

Ad hoc ekspertų grupės posėdis

PRAC atsižvelgė į *ad hoc* grupės posėdyje ekspertų išreikštas nuomones. Ekspertų grupės nuomone, į aktualius prieinamus duomenų šaltinius yra atsižvelgta. Ekspertų grupė teigė, kad reikia gauti daugiau duomenų siekiant nustatyti, ar yra kliniškai reikšmingų skirtumų tarp inhibitorių susidarymo dažnio naudojant įvairius VIII faktoriaus preparatus, ir kad iš esmės tokie duomenys turėtų būti atskirai renkami apie pavienius preparatus, nes imunogeniškumo laipsnį apibendrintai nustatyti preparatų klasėms (t. y. rekombinantinio ir išskirto iš plazmos FVIII) bus sunku.

Ekspertai taip pat sutiko, kad įvairių preparatų imunogeniškumo laipsnis apskritai pakankamai gerai apibūdinamas PRAC siūlomais preparato charakteristikų santraukos pakeitimais, kuriais akcentuojama inhibitorių susidarymo klinikinė reikšmė (ypač mažo titro inhibitorių, palyginti su didelio titro inhibitoriais), taip pat jų atsiradimo dažnis – „labai dažnai“ anksčiau negydytiems pacientams ir „nedažnai“ anksčiau gydytiems pacientams. Ekspertai taip pat pasiūlė atlikti tyrimus, kuriais būtų galima išsamiau apibūdinti imunogenines VIII faktoriaus vaistinių preparatų savybes (pvz., mechanistinius, stebėjimu pagrįstus tyrimus).

Svarstymas

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

PRAC manė, kad atliekant SIPPET tyrimą, kaip perspektyvinį randomizuotą tyrimą, buvo išvengta daugelio planavimo trūkumų, kurie būdingi stebėjimu ir registro duomenimis pagrįstiems tyrimams, iki šiol atliktiems vertinant inhibitorių susidarymo anksčiau negydytų pacientų organizme riziką. Tačiau, PRAC nuomone, yra neaiškumų dėl SIPPET tyrimu nustatytų faktų, todėl negalima daryti išvados, kad inhibitorių susidarymo rizika anksčiau negydytiems pacientams, gydomiems rFVIII preparatais, yra didesnė negu pdFVIII preparatų, tirtų per šį klinikinį tyrimą, kaip išdėstyta toliau:

- iš SIPPET analizės negalima daryti išvadų dėl konkrečių preparatų, nes ji susijusi tik su tam tikrais tirtais FVIII preparatais, kurių skaičius nedidelis. Šis tyrimas nebuvo suplanuotas ir atliekamas taip, kad būtų gauti pakankami duomenys apie konkrečius preparatus, taigi būtų galima daryti kokias nors išvadas dėl pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikos. Visų pirma, trečios kartos rFVIII preparatas buvo skirtas tik 13 pacientų (10 % iš tų, kurie dalyvavo FVIII tyrimo grupėje). Tačiau nors nėra patikimų įrodymų, kad būtų galima patvirtinti, jog įvairių rFVIII preparatų rizika yra skirtinga, skirtingos rizikos tikimybės atmeti negalima, nes tai yra nevienarūšių preparatų klasė, skiriasi jos preparatų sudėtis ir formulės. Todėl yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant SIPPET tyrimu nustatytus faktus visai rFVIII klasei, ypač neseniai registruotiems rFVIII preparatams, kurie nebuvo įtraukti į SIPPET tyrimą;
- SIPPET tyrimas turi metodinių trūkumų, ypač neaišku, ar per randomizacijos procesą (bloko dydis – 2) galėjo atsirasti šio tyrimo atrankos paklaida;
- taip pat buvo nukrypimų nuo galutinio protokolo ir statistinės analizės plano. Tarp problemų, susijusių su statistika, yra tai, kad nepaskelbta iš anksto numatyta pirminė analizė, ir tai, kad tyrimas buvo sustabdytas anksčiau laiko po to, kai paskelbtas RODIN tyrimas, iš kurio sužinota, kad su preparatu Kogenate FS gali būti susijusi didesnė inhibitorių susidarymo rizika. Nors to išvengti nebūtų buvę įmanoma, atvirojo tyrimo ankstyvas nutraukimas didina tyrėjo paklaidos tikimybę ir padidėja tikimybė, kad bus nustatytas koks nors poveikis, kurio nėra;
- gydymo tvarka Europos Sąjungoje skiriasi nuo tvarkos, kurios laikytasi atliekant SIPPET tyrimą, todėl abejojama jo aktualumu ES klinicinei praktikai (taigi ir preparatams, dėl kurių atliekama ši procedūra). Neaišku, ar SIPPET tyrimu nustatytus faktus galima ekstrapoliuoti inhibitorių rizikai anksčiau negydytiems pacientams pagal dabartinę ES klinikinę praktiką, nes atliekant ankstesnius tyrimus daryta prielaida, kad gydymo metodas ir intensyvumas yra inhibitorių susidarymo rizikos veiksniai. Svarbu tai, kad ES preparatų charakteristikų santraukose nenumatyta modifikuota profilaktika (apibrėžta SIPPET tyrime) kaip vienas iš leidžiamų vaisto dozavimo būdų ir neaišku, kokį poveikį SIPPET tyrimo nustatytiems faktams turi akivaizdžiai nenuoseklus kitų nenurodytų gydymo metodų derinimas. Todėl tebėra neaišku, ar ta pati skirtinga inhibitorių susidarymo rizika, kuri nustatyta atliekant SIPPET tyrimą, būtų pastebima pagal įprastinę praktiką gydomų pacientų grupėse kitose valstybėse, kuriose gydymo metodas (t. y. pirminė profilaktika) skiriasi nuo to, kuris taikytas atliekant šį tyrimą. Papildomi SIPPET tyrimo autorių pateikti paaiškinimai šio neaiškumo visiškai nepanaikina.

Apsvarstęs pirmiau nurodytus SIPPET tyrimo rezultatus, literatūros šaltinių duomenis ir visą registruotojų pateiktą informaciją, taip pat ekspertų nuomones, išreikštas *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje, PRAC padarė išvadą, kad:

- inhibitorių susidarymo rizika yra nustatyta naudojant tiek pdFVIII, tiek rFVIII preparatus. Nors kai kurių pavienių preparatų klinikiniais tyrimais inhibitorių susidarymo atvejų nustatyta nedaug, tai dažniausiai yra nedidelio masto tyrimai, turintys metodinių trūkumų, arba tyrimai, kurie nebuvo tinkamai pritaikyti šiai rizikai vertinti;

- VIII faktoriaus preparatai yra įvairiarūšiai ir negalima atmesti tikimybės, kad inhibitorių susidarymo lygiai naudojant konkrečius preparatus gali būti skirtingi;
- atskirais tyrimais nustatyti labai įvairūs inhibitorių susidarymo lygiai tiriant įvairius preparatus, tačiau tų tyrimų rezultatų tiesioginis palyginamumas yra abejotinas dėl tyrimų metodų ir tam tikrą laiką tirtų pacientų grupių įvairovės;
- SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiskumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapolijuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertintas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus paviniams preparatams, ypač tiems preparatams (įskaitant neseniai registruotus preparatus), kurie neįtraukti į tokius tyrimus;
- galiausiai PRAC nurodė, kad dauguma iki šiol atliktų tyrimų, per kuriuos vertinta skirtinga FVIII preparatų klasėms būdinga inhibitorių susidarymo rizika, turi įvairių galimų metodinių trūkumų, ir, remdamasis turimais duomenimis, manė, kad nėra aiškių ir nuoseklių įrodymų, iš kurių būtų galima spręsti apie santykinės rizikos skirtumus tarp FVIII preparatų klasių. Konkrečiai SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, nurodytų registruotojų atsakymuose, nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiniu požiūriu reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, PRAC rekomendavo taip atnaujinti FVIII preparatų, skirtų hemofilijai A (įgimtu VIII faktoriaus nepakankamumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius, taip pat pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrius, kaip išdėstyta toliau:

- preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių reikėtų iš dalies pakeisti įtraukiant įspėjimą dėl pacientų stebėsenos klinikinės reikšmės dėl galimo FVIII inhibitorių susidarymo (ypač įspėjimą dėl mažo titro inhibitorių klinikinių padarinių, palyginti su didelio titro inhibitoriais);
- dėl preparato charakteristikų santraukos 4.8 ir 5.1 skirsnių PRAC nurodė, kad dėl kelių FVIII preparatų juose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškios išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, inhibitorių susidarymo rizika kyla naudojant visus žmonėms skirtus FVIII preparatus, tokius teiginius reikėtų išbraukti. Turimi duomenys patvirtina, kad FVIII inhibitorių susidarymo anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams dažnis atitinkamai priskiriamas intervalams „labai dažnai“ ir „nedažnai“, todėl PRAC rekomenduoja suderinti preparatų charakteristikų santraukas su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečiais preparato duomenimis. Dėl preparatų, į kurių charakteristikų santraukų 4.2 skyrių įtrauktas toks teiginys dėl anksčiau negydytų pacientų: „<Anksčiau negydyti pacientai. { (Sugalvotas) pavadinimas} saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems pacientams dar nenustatytas. Duomenų nėra.>“, pirmiau nurodyto dažnio anksčiau negydytiems pacientams įtraukti nereikėtų. Iš 5.1 skyriaus reikėtų išbraukti bet kokią nuorodą į inhibitorių susidarymo tyrimus, atliktus su anksčiau negydytais pacientais ir anksčiau gydytais pacientais, nebent tie tyrimai buvo atlikti laikantis Pediatriinių tyrimų plano arba tuose tyrimuose pateikta patikimų įrodymų, kad inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams yra mažesnis negu „labai dažnai“ arba, anksčiau gydytų pacientų atveju, tai nėra „nedažnai“ (kaip nustatyta PRAC vertinimo ataskaitos prieduose).

Įvertinęs visus susoktokogo alfa (Obizur) registruotojo pateiktus atsakymus, PRAC išreiškė nuomonę, kad šios kreipimosi procedūros pagal 31 straipsnį rezultatas šiam preparatui netaikomas

atsižvelgiant į Obizur indikaciją (įgyta hemofilija A dėl endogeninį VIII faktorių slopinančių antikūnų) ir skirtingą tikslinę pacientų grupę.

Naudos ir rizikos santykis

Remdamasis šiuo metu turimais įrodymais, gautais atlikus SIPPET tyrimą, taip pat registruotojų atsakymuose nurodytų atskirų preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų duomenimis ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje ekspertų išreikštomis nuomonėmis, PRAC sutiko, kad iš dabartinių duomenų negaunama aiškių ir nuoseklių įrodymų dėl jokių statistiškai ir klinikiškai požiūriu reikšmingų inhibitorių rizikos skirtumų tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų. Negalima daryti išvadų dėl jokios VWF funkcijos suteikiant apsaugą nuo inhibitorių susidarymo.

Kadangi šie preparatai yra įvairiarūšiai, tai netrukdo su atskirais preparatais sieti didesnės inhibitorių susidarymo rizikos atliekant dabartinius ar būsimus anksčiau negydytų pacientų tyrimus.

Atskirais tyrimais nustatytas platus įvairių preparatų inhibitorių susidarymo dažnio intervalas anksčiau negydytiems pacientams, o atliekant SIPPET tyrimą nebuvo numatyta skirti pavienių kiekvienos klasės preparatų. Dėl labai skirtingų tyrimų metodų ir tam tikrą laiką tirtų pacientų grupių, taip pat dėl nenuoseklių faktų, gautų atliekant įvairius tyrimus, PRAC nustatė, kad remiantis visais turimais įrodymais negalima daryti išvados, jog rekombinantinio VIII faktoriaus vaistai – visa šių vaistų klasė – kelia didesnę inhibitorių susidarymo riziką negu iš plazmos išskirto FVIII preparatų klasė.

Be to, PRAC nurodė, kad kelių FVIII preparatų informaciniuose dokumentuose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškios išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, visiems žmonėms skirtiems FVIII preparatams yra būdinga inhibitorių susidarymo rizika (jų susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams atitinkamai vertinamas „labai dažnai“ ir „nedažnai“), PRAC rekomenduoja suderinti preparatų charakteristikų santraukas su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečiau preparato duomenimis.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, PRAC padarė išvadą, kad VIII faktoriaus preparatų, skirtų hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus nepakankamumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, naudos ir rizikos santykis tebebus teigiamas, jeigu bus atlikti sutarti preparatų informacinių dokumentų (preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrių) pakeitimai.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

Po to, kai 2017 m. gegužės mėn. įvykusiame PRAC posėdyje buvo patvirtinta PRAC rekomendacija, registruotojas „LFB Biomedicaments“ pareiškė nesutinkantis su pirmine PRAC rekomendacija.

Atsižvelgdamas į registruotojo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis, PRAC iš naujo įvertino turimus duomenis pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

PRAC svarstymas dėl pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją

SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapolijuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertintas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus pavieniams preparatams, ypač tiems preparatams (įskaitant neseniai registruotus preparatus), kurie neįtraukti į tokius tyrimus. SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų nustatytų faktų

nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiškai požiūriu reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių.

Apskritai PRAC laikosi savo išvadų, kad standartizuota informacija apie inhibitorių susidarymo dažnį, skiriant FVIII preparatus anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams, turėtų būti pateikta preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje, nebent kitoks dažnio intervalas, būdingas konkrečiam vaistiniam preparatui, būtų įrodytas patikimais klinikiniais tyrimais, kurių rezultatai būtų apibendrinti 5.1 skyriuje.

Konsultacijos su ekspertais

Ad hoc ekspertų grupės posėdyje PRAC konsultavosi dėl kai kurių aspektų, kurie įtraukti į „LFB Biomedicaments“ pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis.

Apskritai ekspertų grupė pritarė pradinėms PRAC išvadoms ir sutiko, kad siūlomuose preparatų informaciniuose dokumentuose pateikiama pakankamai informacijos, kad vaistą skiriantiems medicinos specialistams ir pacientams būtų tinkamai pranešta apie inhibitorių susidarymo riziką. Nerekomenduota kartu su preparato informaciniais dokumentais teikti jokie papildomo pranešimo apie inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius ar taikyti papildomų rizikos mažinimo priemonių.

Ekspertų grupė taip pat sutiko, kad į preparato charakteristikų santrauką nereikėtų įtraukti konkrečių duomenų apie inhibitorių susidarymo dažnį, būdingą kiekvienam preparatui, nes atlikti tyrimai nėra pakankamai patikimi, kad būtų galima daryti tikslias išvadas dėl kiekvieno preparato inhibitorių susidarymo absoliučiojo dažnio ar dėl santykinio dažnio lyginant įvairių preparatų inhibitorius.

Ekspertai pabrėžė, kad reikėtų skatinti mokslininkų, pramonininkų ir reguliavimo institucijų bendradarbiavimą siekiant rinkti suderintus duomenis registruose.

PRAC išvados

Daroma išvada, kad po pirminio vertinimo ir pakartotinio nagrinėjimo procedūros PRAC laikosi savo išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus atlikti sutarti preparatų informacinių dokumentų (preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrių) pakeitimai.

2017 m. rugsėjo 1 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvaustė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Kadangi:

- PRAC apsvaustė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus (žr. I priedą ir A priedą);
- PRAC atsižvelgė į visus pateiktus duomenis apie rekombinantinio ir iš plazmos išskirto VIII faktoriaus klasių preparatų inhibitorių susidarymo riziką anksčiau negydytiems pacientams, įskaitant literatūros šaltinius (SIPPET tyrimą⁶), duomenis, gautus iš pavienių preparatų klinikiškai tyrimų ir iš kelių stebėjimu pagrįstų tyrimų, kuriuos pateikė registruotojai,

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

įskaitant duomenis, gautus atliekant didelės kohortos keliuose centruose tyrimus, ES valstybių narių nacionalinių kompetentingų institucijų pateiktus duomenis, taip pat SIPPET tyrimo autorių pateiktus atsakymus. PRAC taip pat atsižvelgė į „LFB Biomedicaments“ pateiktą pagrindimą prašant peržiūrėti PRAC rekomendaciją ir į dviejuose 2017 m. vasario 22 d. ir rugpjūčio 3 d. vykusiuose ekspertų posėdžiuose išreikštas nuomones;

- PRAC nurodė, kad SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir bendras į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertinamas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus paviniams preparatams, ypač tiems preparatams, kurie į tokius tyrimus neįtraukti;
- PRAC taip pat manė, kad iki šiol atlikti tyrimai turi įvairių metodinių trūkumų ir apskritai nėra aiškių ir nuoseklių įrodymų, kad būtų galima, remiantis turimais duomenimis, spręsti apie santykinės rizikos skirtumus tarp FVIII preparatų klasių. Konkrečiai SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, nurodytų registruotojų atsakymuose, nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiniu požiūriu reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių. Kadangi šie preparatai yra įvairiarūšiai, tai netrukdo su atskirais preparatais sieti didesnės inhibitorių susidarymo rizikos atliekant dabartinius ar būsimus anksčiau negydytų pacientų tyrimus;
- PRAC nurodė, kad VIII faktoriaus preparatų, skirtų hemofilija A sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, veiksmingumas ir saugumas yra nustatytas. Remdamasis turimais duomenimis PRAC nutarė, kad reikia atnaujinti FVIII preparatų charakteristikų santraukas: 4.4 skyrių reikėtų iš dalies pakeisti įtraukiant įspėjimą dėl pacientų stebėsenos svarbos klinikinės reikšmės dėl galimo FVIII inhibitorių susidarymo. Dėl 4.8 ir 5.1 skirsnių PRAC nurodė, kad dėl kelių FVIII preparatų juose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškios išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Į klinikinių tyrimų, kurie nėra pakankamai patikimi (pvz., dėl metodinių trūkumų), rezultatus nereikėtų atsižvelgti FVIII preparatų informaciniuose dokumentuose. PRAC rekomendavo atitinkamai pakeisti preparatų informacinius dokumentus. Be to, kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, visiems žmonėms skirtiems FVIII preparatams yra būdinga inhibitorių susidarymo rizika (jų susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams atitinkamai vertinamas „labai dažnai“ ir „nedažnai“), PRAC rekomendavo suderinti šių preparatų informaciniuose dokumentuose pateiktą informaciją su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkretais preparato duomenimis.

Todėl PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, ir rekomendavo atitinkamai pakeisti registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.