

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iblias 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur nomināli 250/500/1 000/2 000/3 000 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora.

- Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām viens Iblias 250 SV ml satur aptuveni 100 SV (250 SV/2,5 ml) rekombinantā cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa (*octocog alfa*)).
- Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām viens Iblias 500 SV ml satur aptuveni 200 SV (500 SV/2,5 ml) rekombinantā cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa (*octocog alfa*)).
- Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām viens Iblias 1000 SV ml satur aptuveni 400 SV (1 000 SV/2,5 ml) rekombinantā cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa (*octocog alfa*)).
- Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām viens Iblias 2000 SV ml satur aptuveni 400 SV (2 000 SV/5 ml) rekombinantā cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa (*octocog alfa*)).
- Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām viens Iblias 3000 SV ml satur aptuveni 600 SV (3 000 SV/5 ml) rekombinantā cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa (*octocog alfa*)).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta, lietojot Eiropas Farmakopejas hromogenitātes testu. Specifiskā Iblias aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Oktokogs alfa (pilna garuma rekombinantais cilvēka koagulācijas VIII faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas sastāv no 2 332 aminoskābēm. To ražo, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju kāmjū mazuļu nieru (BHK) šūnās, kurās ievadīts cilvēka VIII faktora gēns. Iblias tiek iegūts, nepievienojot cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes proteīnus šūnu kultivēšanas, attīrīšanas vai galīgās zāļu formas izveides procesā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: ciets, balts līdz viegli iedzeltens.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu). Iblis var lietot visās vecuma grupās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Aizstājterapijas deva un ilgums ir atkarīgi no VIII faktora deficīta smaguma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma un pacienta klīniskā stāvokļa.

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktoru saturošām zālēm. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa masas palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes.

Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

Nepieciešamās vienības = ķermeņa masa (kg) x vēlamais VIII faktora pieaugums (% vai SV/dl) x novērotās atjaunošanās apgrieztais lielums (piem. 2,0% atjaunošanās 0,5)

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā individuālajā gadījumā.

Sekojošajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā. Sekojošo tabulu var lietot devu noteikšanai asiņošanas epizožu un ķirurģiskas operācijas laikā:

1. tabula: devu noteikšanas vadlīnijas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas operācijas laikā

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
<u>Asiņošana</u> Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un akūta darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
<u>Ķirurģiska operācija</u> Maza apjoma ķirurģiska operācija, ieskaitot zobu ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
Lielā apjoma ķirurģiska operācija	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60% (SV/dl).

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas pusaudžiem (≥ 12 gadiem) un pieaugušajiem pacientiem ir 20 līdz 40 SV Iblis uz ķermeņa masas kilogramu divas līdz trīs reizes nedēļā.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Iepriekš neārstēti pacienti

Iblis drošums un efektivitāte, lietojot iepriekš neārstētiem pacientiem, līdz šim nav pierādīta. Pieejami ierobežoti dati.

Pediātriskā populācija

Drošuma un efektivitātes pētījums veikts bērniem 0-12 gadu vecumā (skatīt 5.1. apakšpunktu); par bērniem līdz 1 gada vecumam ir pieejami ierobežoti dati.

Ieteicamā profilaktiskā deva ir 20-50 SV/kg divas reizes nedēļā, trīs reizes nedēļā vai katru otro dienu atkarībā no individuālajām vajadzībām. Pediātriskās populācijas pacientiem pēc 12 gadu vecuma norādījumi par devu neatšķiras no pieaugušajiem.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Iblis ir jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 līdz 5 minūšu laikā, atkarībā no kopējā tilpuma. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alergiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Lietojot Iblis, iespējamas alergiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas.

Pacienti jādara zināms, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju agrīnajiem simptomiem, kas ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var izraisīt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze. Šīm komplikācijām nav bijusi saistība ar zālēm.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Iblis, dokumentēt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

Nātrija saturs

250/500/1 000 SV stiprumā:

pēc sagatavošanas šīs zāles satur 0,081 mmol nātrija katrā flakonā sagatavotā šķīduma (atbilst 1,86 mg flakonā). Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

2 000/3 000 SV stiprumā:

pēc sagatavošanas šīs zāles satur 0,156 mmol nātrija katrā flakonā sagatavotā šķīduma (atbilst 3,59 mg flakonā). Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par cilvēka koagulācijas VIII faktora (rDNS) zāļu mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ņemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par VIII faktora lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar VIII faktoru nav veikti. Tāpēc VIII faktoru grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja ir skaidri norādīts.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Iblis izdalās cilvēka pienā. Izdalīšanās dzīvniekiem nav pētīta. Tāpēc VIII faktoru krūts barošanas laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja ir skaidri norādīts.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot Iblis nav veikti, un tā ietekme uz cilvēka fertilitāti kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīta. Tā kā Iblis ir endogēnā VIII faktora aizstājproteīns, nav sagaidāma nevēlama ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ja pacientam ir bijis reibonis vai citi simptomi, kas var ietekmēt viņa koncentrēšanās spēju un reakciju, tiek rekomendēts nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr šīs reakcijas neizzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Tika novērotas paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas (kas var izpausties kā angioneirotiskā tūska, dedzināšanas un dzelšanas sajūta infūzijas vietā, drebuļi, pietūkums, ģeneralizēti nātrenes izsitumi, galvassāpes, nātrene, hipotensija, letargija, slikta dūša, nemiers, spiedoša sajūta krūšu kurvī, tirpšana, vemšana, sēkšana), kas dažos gadījumos var izraisīt smagu anafilaksi (tai skaitā šoku).

Var veidoties antivielas pret peles un kāmjā proteīniem, kas saistītas ar iespējamām paaugstinātas jutības reakcijām.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp Iblīas, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis). Sastopamības biežums novērtēts saskaņā ar šādu iedalījumu: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula: Zāļu nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajos pētījumos

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija VIII faktora nomākšana	bieži retāk (IeĀP)*
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves, sinusa tahikardija	bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, diskomforts vēderā, dispepsija	bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija, diskomforts krūtīs, reakcijas injekcijas vietā**	bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis Disgeizija	bieži retāk
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze, izsitumi***, alerģiskais dermatīts nātrene	bieži retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	retāk

* biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju.

IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti

** ietver ekstravazāciju, hematomu injekcijas vietā, sāpes infūzijas vietā, niezi, tūsku

*** izsitumi, eritematozi izsitumi, niezoši izsitumi

Pediātriskā populācija

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 71 iepriekš ārstēts pediātriskās populācijas pacients, nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem līdzinājās pieaugušo populācijai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā cilvēka VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02BD02

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvēršas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Iblias nesatur fon Villebranda faktoru.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem ar hemofiliju aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT) ir pagarināts. aPTT noteikšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšana *in vitro*. Ārstēšana ar rFVIII normalizē aPTT līdzīgi kā tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kontrole un asiņošanas profilakse

Tika veikti divi multicentru, atklāta tipa, krusteniski, nekontrolēti, randomizēti pētījumi iepriekš ārstētiem pieaugušajiem/pusaudžiem ar smagu A hemofiliju (< 1%) un viens multicentru, atklāta tipa, nekontrolēts pētījums iepriekš ārstētiem bērniem vecumā < 12 gadiem ar smagu A hemofiliju.

Kopumā klīniskā pētījuma programmā tika iekļauti 204 pacienti, 153 pacienti vecumā \geq 12 gadiem un 51 pacients vecumā < 12 gadiem. 140 pacienti saņēma ārstēšanu vismaz 12 mēnešus, un 55 pacientiem vidējais ārstēšanas ilgums bija 24 mēneši.

3. tabula: Patēriņš un kopējais efektivitātes līmenis (pacienti tikai ar profilaktisku ārstēšanu)

	Jaunāki bērni (0 < 6 gadi)	Vecāki bērni (6 < 12 gadi)	Pusaudži un pieaugušie 12-65 gadi			Kopā
			1. pētījums	2. pētījums 2 x/nedēļā	2. pētījums 3 x/nedēļā	
Pētījuma dalībnieki	25	26	62	28	31	172
Vidējā deva/injekcija profilaksei, SV/kg ĶM (min, maks.)	36 SV/kg (21; 58 SV/kg)	32 SV/kg (22; 50 SV/kg)	31 SV/kg (21; 43 SV/kg)	30 SV/kg (21; 34 SV/kg)	37 SV/kg (30; 42 SV/kg)	32 SV/kg (21; 58 SV/kg)
ABR – visas asiņošanas (vidēji, 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)
Vidējā deva/injekcija asiņošanas ārstēšanai (min; maks.)	39 SV/kg (21;72 SV/kg)	32 SV/kg (22; 50 SV/kg)	29 SV/kg (13; 54 SV/kg)	28 SV/kg (19; 39 SV/kg)	31 SV/kg (21; 49 SV/kg)	31 SV/kg (13; 72 SV/kg)
Efektivitātes līmenis*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR: *annualized bleed rate* (ikgadējais asiņošanas biežums)

Q1 pirmā kvartīle; Q3 trešā kvartīle

ĶM: ķermeņa masa

* Efektivitātes līmenis definēts kā veiksmīgi ārstēto asiņošanu % daudzums ar ≤ 2 infūzijām

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Iblias farmakokinētiskais (FK) profils tika novērtēts PTP (*previously treated patients* - iepriekš ārstētiem pacientiem) ar smagu A hemofiliju, lietojot 50 SV/kg 21 pacientam vecumā ≥ 18 gadiem, 5 pacientiem vecumā ≥ 12 gadiem un < 18 gadiem un 19 pacientiem vecumā < 12 gadiem.

Populācijas FK modelis tika izveidots, pamatojoties uz visiem pieejamajiem FVIII mērījumiem (blīva FK paraugu ņemšana un visi atjaunošanās paraugi) no 3 klīniskajiem pētījumiem, kas ļauj aprēķināt FK rādītājus par pacientiem no dažādiem pētījumiem. 4. tabulā zemāk norādīti FK rādītāji, pamatojoties uz populācijas FK modeli.

4. tabula: FK rādītāji (vidējais ģeometriskais (%CV)), pamatojoties uz hromogēno testu. *

FK rādītājs	≥ 18 gadi N=109	12-< 18 gadi N=23	6-< 12 gadi N=27	0-< 6 gadi N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (SV.h/dl) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* Pamatojoties uz populācijas FK aprēķiniem

**AUC aprēķināts 50 SV/kg devai

Atkārtoti FK mērījumi pēc 6 līdz 12 mēnešu ilgas profilaktiskas ārstēšanas ar Iblīas neuzrādīja nozīmīgas FK raksturojuma pārmaiņas, kas būtu saistītas ar ilgstošu ārstēšanu.

Starptautiskā pētījumā, kurā piedalījās 41 klīniskā laboratorija, Iblīas veikspēja FVIII:C testos tika izvērtēta un salīdzināta ar tirdzniecībā pieejamām pilna garuma rFVIII zālēm. Abām zālēm rezultāti bija konsekventi. Iblīas FVIII:C plazmā var izmērīt ar vienas stadijas recēšanas testu, kā arī ar hromogēno testu, izmantojot laboratorijas standarta metodes.

Līdz šim ārstētiem pacientiem, lietojot Iblīas visu reģistrēto *pakāpeniskās* atjaunošanās datu izvērtēšana uzrādīja vidējo pieaugumu par 2% (> 2 SV/dl) uz SV/kg ķermeņa masas. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tika uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru. Ārstēšanas 6-12 mēnešu periodā netika novērotas nozīmīgas pārmaiņas.

5. tabula: III fāzes pakāpeniskās atjaunošanās rezultāti

Pētījuma dalībnieki	N=115
Hromogēnā testa rezultāti Vidēji; (Q1; Q3) (SV/dl / SV/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Vienas stadijas recēšanas testa rezultāti Vidēji; (Q1; Q3) (SV/dl / SV/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, *in vitro* genotoksicitāti un īslaicīgu atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ilgāk par 5 dienām, pētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un kancerogenitāti nav veikti. Šādus pētījumus neuzskata par nozīmīgiem, jo dzīvniekiem veidojas antivielas pret heterologām cilvēku olbaltumvielām. Turklāt FVIII ir endogēnā olbaltumviela un tai nav zināma ietekme uz reproduktivitāti un kancerogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**

Pulveris

Saharoze

Histidīns

Glicīns

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīds

Polisorbāts 80

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai nepieciešams lietot tikai pievienotos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas ir pierādīta 3 stundas istabas temperatūrā.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties.

Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt līdz 25°C. Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Iblis iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakonu ar pelēku halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija noslēgu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 6 ml flakonu ar pelēku hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīniju noslēgu):
- papildu iepakojumu ar:
 - 1 filtra pārvades ierīci 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 5 ml šļirci vienreizējai lietošanai
 - 2 spirtā samērcētiem tamponiem vienreizējai lietošanai

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Iblis.

Sagatavotas zāles ir dzirds un bezkrāsains šķīdums.

Iblis pulveris jāgatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (2,5 ml vai 5 ml ūdens injekcijām), lietojot piegādāto sterilo flakona filtra pārvades ierīci. Infūzijai zāles jāgatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu.

Sagatavotais šķīdums ir dzidrs. Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Iblīas, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums tiek ievilkts atpakaļ caur flakona filtra pārvades ierīci sterilā šļircē vienreizējai lietošanai (piegādātas abas). Iblīas jā sagatavo un jāievada ar komponentiem (flakona adapteri, flakonu ar ūdeni injekcijām, šļirci vienreizējai lietošanai, venopunkcijas komplektu), kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšanu var veikt, lietojot flakona adapteri.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016.gada 18.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums: Lai novērtētu Iblias drošumu un efektivitāti iepriekš neārstētiem pacientiem, RAĪ ir jāiesniedz notiekošā pētījuma „13400-Leopold Kids Part B” rezultāti	12/2018
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums: Lai novērtētu Iblias ilgtermiņa terapijas drošumu un efektivitāti, RAĪ ir jāiesniedz notiekošā pētījuma „13400-Leopold Kids Part B” rezultāti	12/2020

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iblias 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
cilvēka rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

1 flakons: 250 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 100 SV/ml).
1 flakons: 500 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 200 SV/ml).
1 flakons: 1 000 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).
1 flakons: 2 000 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).
1 flakons: 3 000 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 600 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze, histidīns, glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri.
1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām.
1 flakons ar 5 ml ūdens injekcijām.

Viens ierīces iepakojums satur:

- 1 filtra pārvades ierīci 20/20 [Mix2Vial]
- 1 vēnas punkcijas komplektu
- 1 5 ml šļirci vienreizējai lietošanai
- 2 spirtā samērcētiem tamponiem vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai. Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25°C):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iblias 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
cilvēka rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 SV (octocog alfa) (pēc šķīduma sagatavošanas 100 SV/ml).
500 SV (octocog alfa) (pēc šķīduma sagatavošanas 200 SV/ml).
1 000 SV (octocog alfa) (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).
2 000 SV (octocog alfa) (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).
3 000 SV (octocog alfa) (pēc šķīduma sagatavošanas 600 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR ŪDENI INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml [šķīduma sagatavošanai 250/500/1 000 SV]
5 ml [šķīduma sagatavošanai 2 000/3 000 SV]

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Iblias 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Iblias 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Rekombinantais cilvēka VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Iblias un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Iblias lietošanas
3. Kā lietot Iblias
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Iblias
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Iblias un kādam nolūkam tās lieto

Iblias ir zāles, kas satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru, sauktu arī par oktokogu alfa. Iblias tiek gatavots, izmantojot rekombinantās tehnoloģijas, ražošanas procesā nepievienojot nekādas cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes komponentes. VIII faktors ir olbaltumviela, kas dabiskā veidā atrodama asinīs un palīdz recēšanas procesam.

Iblias lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

2. Kas Jums jāzina pirms Iblias lietošanas

Nelietojiet Iblias šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. punkta un 2. punkta beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Nelietojiet Iblias, ja kāds no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja Jūs par to neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot Iblias un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir bijusi spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis (tai skaitā tad, kad pieceļaties no sēdus vai guļus stāvokļa), nātrene, niezoši izsitumi (urtikārija), sēkšana vai nelabuma sajūta vai ģībonis. Šīs var būt retas smagas, alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas) pret Iblias. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc zāļu lietošana** un jāmeklē medicīniska palīdzība;

- lietojot parasto Iblias devu, netiek panākta asiņošanas apturēšana. Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar Iblias, nekavējoties paziņojiet ārstam.
- Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori pret citām zālēm. Ja Jūs nomainiet VIII faktoru saturošās zāles, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti;
- Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību;
- Iblias ievadīšanai Jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jo Jums var rasties ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Citas zāles un Iblias

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Bērni un pusaudži

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzība lietošanā attiecas uz visu vecumu pacientiem, pieaugušajiem un bērniem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pieredze par VIII faktora zāļu lietošanu grūtniecības laikā vai barojot bērnu ar krūti, nav pieejama, jo A hemofiliju reti novēro sievietēm. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Maz ticams, ka Iblias varētu ietekmēt fertilitāti vīriešu vai sieviešu dzimuma pacientiem, jo aktīvā viela dabiski veidojas organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jums ir bijis reibonis vai citi simptomi, kas var ietekmēt koncentrēšanās spēju un reakciju, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, kamēr šīs reakcijas neizzūd.

Iblias satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, tāpēc tās tiek uzskatītas par „nātriju nesaturošām”.

Dokumentācija

Tiek rekomendēts katru reizi, kad lietojat Iblias, pierakstīt savu vārdu un zāļu sērijas numuru.

3. Kā lietot Iblias

Ārstēšanu ar Iblias uzsāks ārsts, kuram ir pieredze A hemofilijas pacientu aprūpē. Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Asiņošanas ārstēšana

Jūsu ārsts aprēķinās zāļu devu un biežumu, lai VIII faktors Jūsu asinīs sasniegtu nepieciešamo līmeni. Ārstam vienmēr nepieciešams pielāgot devu un ievadīšanas biežumu atbilstoši Jūsu individuālajām vajadzībām. Ārstēšanai nepieciešamais Iblias daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā:

- Jūsu ķermeņa masa;
- hemofilijas smaguma pakāpe;
- asiņošanas vieta un nopietnība;
- vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums;
- nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Iblias, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāinjicē divas vai trīs reizes nedēļā. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Iblias var lietot visu vecumu bērniem. Bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, var būt nepieciešamas lielākas devas vai biežākas injekcijas, salīdzinot ar pieaugušajiem.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku Iblias devu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu citu zāļu nozīmēšanu.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanos šādos gadījumos. Nepalietojiet Iblias devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti hemofilijas ārstēšana ar Iblias nepieciešama visu Jūsu dzīvi.

Kā Iblias tiek lietots

Šīs zāles ir jāinjicē vēnā 2 līdz 5 minūšu laikā, atkarībā no kopējā tilpuma un Jūsu panesamības pakāpes, un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.

Kā Iblias ir jāgatavo ievadīšanai

Lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošos priekšmetus. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām.

Jums jāfiltrē, izmantojot Mix2Vial adapteri.

Šīs zāles **nedrīkst** sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet **detalizētai instrukcijai par sagatavošanu un ievadīšanu, kas sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās**.

Ja esat lietojis Iblias vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Iblias vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Iblias

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot zāles ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Iblias

Nepārtrauciet Iblias lietošanu pirms konsultēties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **alerģiskas reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (retāka blakusparādība, smaga alerģiska reakcija, kas ietekmē asinsspiedienu un elpošanu). Ja parādās alerģiska vai anafilaktiska reakcija, **nekavējoties pārtrauciet injekciju/infūziju** un konsultējieties ar **ārstu**. Sekojoši simptomi **injekcijas/infūzijas laikā** var būt alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas brīdinājuma simptomi:

- spiediena sajūta krūtīs/vispārēja slikta pašsajūta;
- reibonis;
- viegla hipotensija (nedaudz samazināts asinsspiediens, kas var likt Jums sajūst ģīboni, pieceļoties stāvus);
- slikta dūša.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija), inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties retāk (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja veidojas šādas antivielas, var mazināties zāļu iedarbība un var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Citas iespējamās blakusparādības:

Bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem):

- palielināti limfmezgli (pietūkums zem kakla, paduses vai cirkšņa ādas);
- sirdsklauves (sajūta, ka ir stipra, ātra vai neregulāra sirdsdarbība);
- ātra sirdsdarbība;
- sāpes vai diskomforts kuņģī;
- gremošanas traucējumi;
- drudzis;
- sāpes vai diskomforts krūtīs;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, asiņošana zem ādas, intensīva nieze, tūska, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums);
- galvassāpes;
- reibonis;
- grūtības aizmigt;
- izsitumi/niezoši izsitumi.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 lietotājiem)

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija;
- disgeizija (dīvaina garšas sajūta);
- nātrene (niezoši izsitumi);
- pietvīkums (sejas apsārtums).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Iblis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt zāles oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Šīs zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ierobežotu 12 mēnešu laika periodu ārējā iepakojumā. Uzglabājot zāles istabas temperatūrā to derīguma termiņš ir 12 mēneši vai derīguma termiņa datums, ja tas iestājas pirmais.

Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavotais šķīdums jāizlieto 3 stundu laikā.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Iblis satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa). Katrs Iblis flakons satur nomināli 250, 500, 1 000, 2 000 vai 3 000 SV oktokoga alfa.

Citas sastāvdaļas ir saharoze, histidīns, glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, polisorbāts 80 (*skatīt 2. punkta beigās*).

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

Iblis ārējais izskats un iepakojums

Iblis ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs.

Sagatavošanai un lietošanai paredzētās sastāvdaļas tiek pievienotas katram šo zāļu iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

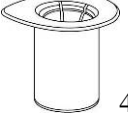
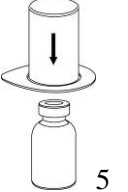
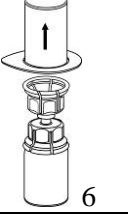

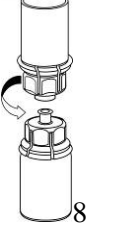

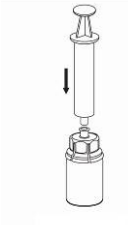
Tel: +44 (0)1444 447405



Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Detalizēti norādījumi par Iblis sagatavošanu un ievadīšanu, lietojot flakonu ar flakona adapteri:

1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.	
2. Turot rokās, sasildiet abus neatvērtos flakonus līdz komfortablai temperatūrai (nedrīkst pārsniegt 37°C).	
3. Pārlicinieties, ka pulvera un šķīdinātāja flakona vāciņi ir noņemti no un aizbāžņi ir apstrādāti ar aseptisku šķīdumu. Ļaujiet tiem nožūt pirms Mix2Vial iepakojuma atvēršanas.	
4. Atveriet Mix2Vial iepakojumu, nolobot vāciņu. Neizņemiet Mix2Vial no blisteriekpakojuma!	 <p>4</p>
5. Novietojiet šķīdinātāja flakonu uz līdzenas, tīras virsmas un cieši turiet flakonu. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blisteriekpakojumu un spiediet zilā adaptera gala smaili tieši cauri šķīdinātāja flakona aizbāžnim.	 <p>5</p>
6. Uzmanīgi noņemiet blisteriekpakojumu no Mix2Vial komplekta, pieturot aiz apmales un velkot vertikāli augšup. Nolobiet tikai blisteriekpakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.	 <p>6</p>
7. Novietojiet pulvera flakonu uz līdzenas un stingras virsmas. Apvērsiet šķīdinātāja flakonu ar piestiprinātu Mix2Vial komplektu un spiediet caurspīdīgā adaptera gala smaili tieši cauri zāļu flakona aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūdis zāļu flakonā.	 <p>7</p>
8. Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplektu aiz zāļu puses, bet ar otru roku satveriet aiz šķīdinātāja puses un, uzmanīgi skrūvējot pretēji pulksteņa rādītāja kustības virzienam, sadaliet komplektu divās daļās. Izmetiet šķīdinātāja flakonu ar piestiprinātu zilo Mix2Vial adapteri.	 <p>8</p>
9. Lēni groziet zāļu flakonu ar piestiprinātu caurspīdīgo adapteri līdz viela pilnībā izšķīst. Nekratiet flakonu. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumus, ja tie satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķaini.	 <p>9</p>
10. Ievelciet tukšajā, sterilajā šļircē gaisu. Turot zāļu flakonu vērstu uz augšu, skrūvējot pulksteņa rādītāja kustības virzienā pievienojiet šļirci Mix2Vial luera slēgam. Injicējiet gaisu zāļu flakonā.	 <p>10</p>

<p>11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēni atvelkot virzuli.</p>	
<p>12. Tagad, kad šķīdums ir pārnestš šļircē, stingri turot šļirces korpusu (ar lejupvērstu šļirces virzuli), atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces, skrūvējot pretēji pulksteņa rādītāja kustības virzienam. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss</p>	
<p>13. Uzlieciet žņaugu.</p>	
<p>14. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet ādu ar spirtā samērcētu tamponu.</p>	
<p>15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.</p>	
<p>16. Ļaujiet asinīm plūst atpakaļ venipunktūras komplekta atvērtaajā galā un pēc tam pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Pārliecinieties, ka šļircē neieplūst asinis.</p>	
<p>17. Noņemiet žņaugu.</p>	
<p>18. Injicējiet šķīdumu vēnā 2 līdz 5 minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrumu ir jānosaka, pamatojoties uz Jūsu panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml minūtē.</p>	
<p>19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, izmantojiet jaunu šļirci ar zālēm, kas sagatavotas kā aprakstīts iepriekš</p>	
<p>20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju un izlemiet, vai ir nepieciešams plāksteris.</p>	

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

- Iedzimtas hemofilijas ārstēšana pašlaik balstās uz profilaktisku vai pēc vajadzības veiktu aizstāšanas terapiju ar koagulācijas VIII faktoru (FVIII). FVIII aizstāšanas terapiju kopumā var iedalīt divās lielās zāļu klasēs: no plazmas atvasinātie (pdFVIII) un rekombinantie (rFVIII) FVIII preparāti. Lietošanai Eiropas Savienībā ir apstiprināts plašs pdFVIII un rFVIII zāļu sortiments.
- FVIII terapijas galvenā komplikācija ir IgG aloantivielu (inhibitoru) veidošanās, kas neitralizē FVIII aktivitāti, kā rezultātā zūd asiņošanas kontrole. Lai ārstētu pacientus, kuriem ir izveidojušies inhibitori, ir nepieciešama individuāla ārstēšanas pieeja, un viņiem var būt rezistence pret ārstēšanu.
- Inhibitoru veidošanos var izraisīt gan ārstēšana ar pdFVIII, gan ar rFVIII (pārbaudīts ar *Bethesda* analīzes Neimegenas metodi un izteikts kā $\geq 0,6$ *Bethesda* vienības (BU) “zema titra” inhibitoram un > 5 BU “augsta titra” inhibitoram).
- Hemofilijas A ārstēšanai lietojot FVIII zāles, inhibitori galvenokārt veidojas iepriekš neārstētiem pacientiem vai minimāli ārstētiem pacientiem, kuriem vēl noris pirmās 50 terapijas dienas (TD). Iepriekš ārstētiem pacientiem inhibitoru veidošanās iespējamība ir zemāka.
- Zināmos inhibitoru veidošanās riska faktoros var iedalīt divās grupās: ar pacientu saistītie faktori un ar ārstēšanu saistītie faktori.
 - Ar pacientu saistītiem riska faktoriem saprot F8 gēna mutācijas tipu, hemofilijas smaguma pakāpi, etnisko izcelsmi, inhibitoru veidošanās vēsturi ģimenē un, iespējams, arī HLA-DR (cilvēka leikocītu antigēna, kas saistīts ar D antigēnu) uzbūvi.
 - Ar ārstēšanu saistītie faktori ir terapijas intensitāte, terapijas dienu (TD) skaits, ārstēšana pēc vajadzības, kas rada lielāku risku nekā profilaktiskā ārstēšana, īpaši tad, ja ir tādi bīstamības signāli kā trauma vai ķirurģiskā operācija, un neliels vecums pirmās terapijas laikā, kas arī rada lielāku risku.
- Joprojām nav noskaidrots, vai pastāv nozīmīgas inhibitoru veidošanās riska atšķirības starp dažādiem FVIII aizstāšanas preparātu veidiem. Ir bioloģiski ticams, ka pastāv atšķirības starp dažādām zālēm katrā FVIII klasē, un līdz ar to var atšķirties risks, ko rada konkrētas zāles. pdFVIII klasē ietilpst zāles ar fon Villebranda faktoru (*VWF*) un bez tā, un dažādām *VWF* saturošām zālēm ir atšķirīgs *VWF* līmenis. Dažos eksperimentālos pētījumos ir izteikts pieņēmums, ka *VWF* pasargā FVIII epitopus, neļaujot šūnām ar antigēniem tos atpazīt un tādējādi samazinot imūngenicitāti, bet šis pieņēmums joprojām ir tikai teorētisks. rFVIII nesatur *VWF*, bet rFVIII klase ir izteikti heterogēna, piemēram, tāpēc, ka atšķiras dažādu zāļu ražošanas process un pēdējo 20 gadu laikā dažādi ražotāji ir saražojuši plašu zāļu sortimentu. Atšķirības ražošanas procesā (tostarp atšķirīgas šūnu rindas, ko izmanto rFVIII zāļu inženierijā) teorētiski var izraisīt imūngenicitātes atšķirības.
- Žurnālā *New England Journal of Medicine*¹ 2016. gada maijā publicēja atvērta tipa, randomizētu kontrolētu pētījumu, kura mērķis bija noskaidrot inhibitoru sastopamību divām zāļu klasēm (pdFVIII un rFVIII zālēm). Šo pētījumu, kas zināms kā *SIPPET* pētījums (“Apsekojums par inhibitoriem maziem bērniem, kuri ārstēti ar plazmas preparātiem”), veica, lai novērtētu inhibitoru veidošanās relatīvo risku ar pdFVIII ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar rFVIII. Konstatēts, ka pacientiem, kuri ārstēti ar rFVIII zālēm, visu inhibitoru sastopamība bija par 87 % augstāka nekā pacientiem, kuri ārstēti ar pdFVIII zālēm (kas saturēja *VWF*) (risku koeficients 1,87; 95 % TI, 1,17–2,96).
- Paula Ērliha institūts (*Paul-Ehrlich-Institut*) Vācijā 2016. gada 6. jūlijā ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un lūdza PRAC izvērtēt *SIPPET* pētījuma rezultātu potenciālo ietekmi uz attiecīgo FVIII zāļu reģistrācijas

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)

apliecībām, kā arī izdot ieteikumu par to, vai šīs reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt uz laiku vai anulēt un vai ir jāveic kādi riska mazināšanas pasākumi. Pārvērtēšanas procedūrā uzmanība tiek vērsta uz inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem.

- Atsaucoties uz neseno *SIPPET* pētījuma publikāciju, reģistrācijas apliecību īpašniekiem prasīja izvērtēt, kā šī pētījuma rezultāti un citi attiecināmie drošuma dati par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem varētu potenciāli ietekmēt attiecīgo FVIII zāļu reģistrācijas apliecības, kā arī apsvērt riska mazināšanas pasākumus.
- Arī *SIPPET* pētījuma vadošos autorus aicināja atbildēt uz vairākiem jautājumiem par pētījuma metodēm un iegūtajiem rezultātiem, kā arī uzstāties ar secinājumiem *PRAC* plenārsēdē 2017. gada februārī. Informāciju, kuru *SIPPET* pētījuma vadošie autori iesniedza pārvērtēšanas procedūras ietvaros, *PRAC* arī ņēma vērā savu secinājumu izstrādē.

Klīniskā diskusija

- *Publicētie novērošanas pētījumi*
- Reģistrācijas apliecību īpašnieki savās atbildēs atsaucās uz vairākiem publicētiem novērošanas pētījumiem (tostarp *CANAL*, *RODIN*, *FranceCoag*, *UKHCDO*), kuru mērķis bija izvērtēt inhibitoru veidošanās diferenciālo risku pdFVIII un rFVIII zāļu klasei, kā arī inhibitoru veidošanās diferenciālo risku dažādām rFVIII klases zālēm.
- Šajos pētījumos ir gūti atšķirīgi rezultāti, un to kvalitāti ietekmē novērošanas pētījumiem raksturīgie ierobežojumi, jo īpaši iespējamā neobjektivitāte atlases procesā. Inhibitoru veidošanās riskam ir daudz faktoru (papildus iespējamam riskam, kas varētu būt saistīts ar konkrētām zālēm), un šādos pētījumos ne vienmēr ir iespējams apkopot informāciju par attiecīgajiem kovariātiem, kā arī attiecīgi pielāgot analīzes. Blakusfaktoru sajaukšanās nenovēršami rada nozīmīgas neskaidrības. Turklāt laika gaitā ir mainījies atsevišķu zāļu ražošanas process, kā arī ārstēšanas režīms dažādos pētījumu centros, tāpēc ne vienmēr ir iespējams dažādas zāles salīdzināt “viens pret vienu”. Šie faktori sarežģī šādu pētījumu kontroli un to rezultātu interpretēšanu.
- *CANAL* pētījumā² netika gūti pierādījumi atšķirībām starp zāļu klasēm, tostarp pdFVIII zālēm ar augstu fon Villebranda faktora saturu; “klīniski būtiskiem” inhibitoriem pielāgotais riska koeficients bija 0,7 (95 % TI, 0,4–1,1), un augsta titra inhibitoriem (≥ 5 BU) tas bija 0,8 (95 % TI, 0,4–1,3).
- Arī *RODIN/Pednet* pētījumā³ netika gūti pierādījumi inhibitoru riska atšķirībām starp zāļu klasēm, visas pdFVIII zāles salīdzinot ar visām rFVIII zālēm. “Klīniski būtiskiem” inhibitoriem pielāgotais riska koeficients bija 0,96 (95 % TI, 0,62–1,49), un augsta titra inhibitoriem (≥ 5 BU/ml) tas bija 0,95 (95 % TI, 0,56–1,61). Taču pētījumā guva pierādījumu, ka 2. paaudzes rFVIII alfa-oktokogs (*Kogenate FS/Helixate NexGen*) izraisa augstāku inhibitoru risku (visu un augsta titra inhibitoru) nekā 3. paaudzes rFVIII alfa-oktokogs (pierādījumi balstīti tikai uz datiem par *Advate*).
- Līdzīgi kā *RODIN/Pednet* pētījumā, arī *UKHCDO* pētījumā konstatēja, ka *Kogenate FS/Helixate NexGen* (2. paaudzes rFVIII) izraisa nozīmīgi augstāku inhibitoru risku (visu un augsta titra inhibitoru) nekā *Advate* (3. paaudzes rFVIII). Tomēr šis risks kļuva nenozīmīgs, kad tika izslēgti Apvienotās Karalistes pacienti (kuri piedalījās arī *RODIN/Pednet* pētījumā). Bija arī pierādījumi, ka *Refacto AF* (cits 3. paaudzes rFVIII) izraisa augstāku risku nekā *Advate*, bet tikai attiecībā uz visu inhibitoru veidošanos. Tāpat kā *UKHCDO* pētījumā, arī *FranceCoag* pētījumā nevienām rFVIII zālēm

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>

nekonstatēja statistiski nozīmīgāku risku salīdzinājumā ar *Advate*, kad no pētījuma izslēdza Francijas pacientus (kuri piedalījās arī *RODIN/Pednet* pētījumā).

- Pirms šīs pārvērtēšanas procedūras tika norādīts, ka *PRAC* jau ir izvērtējusi pētījumu *RODIN/Pednet*, *UKHCDO* un *FranceCoag* ietekmi uz FVIII zāļu reģistrācijas apliecībām Eiropas Savienībā. *PRAC* 2013. gadā secināja, ka *RODIN/Pednet* pētījuma rezultāti nav pietiekami pārlicinoši, lai pamatotu secinājumu, ka *Kogenate FS/Helixate NexGen* ir saistīts ar augstāku VIII faktora inhibitoru veidošanās risku nekā citas zāles. *PRAC* 2016. gadā izvērtēja rezultātus metaanalīzei par trim pētījumiem (pētījumi *RODIN/Pednet*, *UKHCDO* un *FranceCoag*) un atkal secināja, ka pašreizējie pierādījumi neapstiprina, ka iepriekš neārstētiem pacientiem *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* ir saistītas ar augstāku VIII faktora inhibitoru risku nekā citi rekombinētie VIII faktora preparāti.

- *Reģistrācijas apliecību īpašnieku sponsorētie pētījumi*

- Reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza analīzi par zema un augsta titra inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu hemofiliju A (FVIII <1 %) no visiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem, kas veikti ar to ražotajām zālēm, kā arī kritisku diskusiju par šo pētījumu ierobežojumiem.

Dati ir iegūti no ļoti plaša daudzveidīgu pētījumu klāsta, kas veikti ar dažādām zālēm ilgākā laika periodā. Daudzi no šiem pētījumiem bija nelieli un nebija īpaši veidoti ar nolūku izvērtēt inhibitoru risku iepriekš neārstētiem pacientiem ar hemofiliju A. Tie galvenokārt bija vienas grupas pētījumi un nenodrošināja datus salīdzinošās analīzes veikšanai (starp pdFVIII un rFVIII klasēm vai rFVIII klases ietvaros). Taču no šiem pētījumiem izrietošās vispārējās aplēses par konkrētu zāļu inhibitoru veidošanās rādītājiem kopumā atbilst rezultātiem no lieliem novērošanas pētījumiem.

Lielākos un nozīmīgākos pētījumos par pdFVIII zālēm novērotie inhibitoru rādītāji (bieži vien nav norādīts, vai runa ir par augsta vai zema titra inhibitoriem) svārstījās no 3,5–33 % līdz maksimāli apmēram 10–25 %. Tomēr daudzos gadījumos bija sniegta tikai minimāla informācija par izmantotajām metodēm, pētītajām pacientu populācijām un inhibitoru veidu, tāpēc šo informāciju nevarēja izvērtēt saistībā jaunākiem publicētajiem datiem. Par lielāko daļu rFVIII zāļu ir pieejama jaunāka un aktuālāka informācija no klīniskajiem pētījumiem ar iepriekš neārstētiem pacientiem. Šajos pētījumos inhibitoru rādītāji ir diapazonā no 15 līdz 38 % attiecībā uz visiem inhibitoriem un no 9 līdz 22,6 % attiecībā uz augsta titra inhibitoriem, proti, atbilst biežuma kategorijai “ļoti bieži”.

PRAC arī izvērtēja vēl notiekošu klīnisko pētījumu starpposma rezultātus, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki *CSL* (CRD019_5001) un *Bayer* (*Leopold KIDS*, 13400, B daļa).

Turklāt *PRAC* izskatīja klīniskos pētījumus un zinātnisko literatūru par *de novo* inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem. Analīzē pierādīja, ka iepriekš ārstētiem pacientiem inhibitori veidojas daudz retāk nekā iepriekš neārstētiem pacientiem. Pieejamie dati liecināja, ka daudzos pētījumos, tostarp *EUHASS* (Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēma) reģistra pētījumā (*Iorio A*, 2017⁴; *Fischer K*, 2015⁵), biežumu var klasificēt kategorijā “reti”.

⁴ [Iorio A](#), [Barbara AM](#), [Makris M](#), [Fischer K](#), [Castaman G](#), [Catarino C](#), [Gilman E](#), [Kavakli K](#), [Lambert T](#), [Lassila R](#), [Lissitchkov T](#), [Mausser-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.

- *SIPPET pētījums*

- *SIPPET* pētījuma bija atvērta tipa, randomizēts, vairāku centru, vairāku valstu pētījums, kurā aplūkota neitralizējošo aloantivielu sastopamība pacientiem ar smagu iedzimtu hemofiliju A (FVIII koncentrācija plazmā <1 %), lietojot pdFVIII vai rFVIII koncentrātu. Pētījums notika 42 pētījuma centros, un tajā tika iekļauti kritērijiem atbilstoši pacienti (< 6 gadus veci, vīriešu dzimuma, ar smagu hemofiliju A, iepriekš neārstēti ar FVIII koncentrāta preparātiem vai saņēmuši tikai minimālu ārstēšanu ar asins komponentu preparātiem). Pētījumā vērtētais primārais un sekundārais mērķa kritērijs bija attiecīgi visu inhibitoru sastopamība ($\geq 0,4$ BU/ml) un augsta titra inhibitoru sastopamība (≥ 5 BU/ml).

- Inhibitori bija izveidojušies 76 pacientiem, un 50 pacientiem bija augsta titra inhibitori (≥ 5 BU). Inhibitori bija izveidojušies 29 no 125 pacientiem, kuri tika ārstēti ar pdFVIII (20 pacientiem bija augsta titra inhibitori), un 47 no 126 pacientiem, kuri tika ārstēti ar rFVIII (30 pacientiem bija augsta titra inhibitori). Kopējais visu inhibitoru sastopamības rādītājs bija 26,8 % (95 % ticamības intervāls (TI), 18,4–35,2), lietojot pdFVIII, un 44,5 % (95 % TI, 34,7–54,3), lietojot rFVIII; kopējais augsta titra inhibitoru sastopamības rādītājs bija attiecīgi 18,6 % (95 % TI, 11,2–26,0) un 28,4 % (95 % TI, 19,6–37,2). Izmantojot *Cox* regresijas modeļus primārā mērķa kritērija izvērtēšanai attiecībā uz visiem inhibitoriem, noskaidroja, ka, lietojot rFVIII, inhibitoru sastopamība ir par 87 % augstāka nekā ar pdFVIII (risika koeficients, 1,87; 95 % TI, 1,17–2,96). Šo saistību konsekventi novēroja analīzē ar daudziem mainīgajiem lielumiem. Augsta titra inhibitoru riska koeficients bija 1,69 (95 % TI, 0,96–2,98).

- *Ad hoc ekspertu grupas sanāksme*

- *PRAC* ņēma vērā arī *ad hoc* sanāksmē ekspertu paustos viedokļus. Ekspertu grupa uzskatīja, ka ir ņemti vērā attiecināmie pieejamo datu avoti. Ekspertu grupa norādīja, ka ir nepieciešami papildu dati, lai noskaidrotu, vai pastāv klīniski būtiskas atšķirības inhibitoru veidošanās biežumā starp dažādām VIII faktora zālēm, un ka datus par katrām zālēm principā vajadzētu apkopot atsevišķi, jo ir sarežģīti vispārināt imūngenicitātes pakāpi starp zāļu klasēm (t. i., rekombinantus preparātus salīdzināt ar plazmas atvasinājumiem).

- Eksperti arī piekrita, ka dažādu zāļu imūngenicitātes pakāpe kopumā bija atbilstoši aprakstīta, zāļu aprakstos veicot *PRAC* ierosinātos grozījumus, kuros uzsvērts inhibitoru veidošanās klīniskais būtiskums (jo īpaši salīdzinājums starp zema un augsta titra inhibitoriem), kā arī biežuma kategoriju mainot uz “ļoti bieži” iepriekš neārstētiem pacientiem un uz “reti” – iepriekš ārstētiem pacientiem. Eksperti arī minēja, ka ir nepieciešami pētījumi, lai papildus raksturotu VII faktora zāļu imūnogēnās īpašības (piemēram, mehāniski, novērošanas pētījumi).

-

- *Diskusija*

- *PRAC* uzskatīja, ka *SIPPET* pētījumam kā prospektīvam, randomizētam pētījumam nepiemīt daudzi plānojuma noteiktie ierobežojumi, kas raksturīgi līdz šim veiktiem novērošanas un reģistra pētījumiem, kuros tika vērtēts inhibitoru veidošanās risks iepriekš neārstētiem pacientiem. Taču *PRAC* uzskata, ka pastāv neskaidrības saistībā ar *SIPPET* pētījuma rezultātiem, kas neļauj izdarīt secinājumu, ka iepriekš neārstētiem pacientiem šajā pētījumā aplūkotās rFVIII zāles rada augstāku inhibitoru veidošanās risku nekā pdFVIII zāles. Šis neskaidrības ir aprakstītas tālāk tekstā.

- *SIPPET* pētījumā veiktā analīze neļauj izdarīt specifiskus secinājumus par katrām zālēm, jo analīzē iekļauts tikai neliels skaits konkrētu FVIII preparātu. Pētījums netika plānots un veikts ar mērķi iegūt pietiekami daudz datu par katrām zālēm un līdz ar to izdarīt secinājumus par konkrēto zāļu inhibitoru veidošanās risku. Turklāt tikai 13 pacienti (10 % no FVIII grupas) saņēma trešās paaudzes rFVIII zāles. Taču, lai gan trūkst pārliecinošu pierādījumu, kas pamatotu riska atšķirības starp dažādām rFVIII zālēm, diferenciālos riskus nevar izslēgt, jo šī

ir heterogēna zāļu klase, kurā ietilpst zāles ar atšķirīgu sastāvu un formulām. Tāpēc pastāv lielas neskaidrības, vai *SIPPET* pētījuma rezultātus var ekstrapolēt attiecībā uz visu rFVIII klasi, jo īpaši nesēn reģistrētiem rFVIII preparātiem, kas nebija iekļauti *SIPPET* pētījumā.

- *SIPPET* pētījumam ir metodoloģiski ierobežojumi, jo īpaši neskaidrības par to, vai randomizācijas process (bloka lielums 2) varētu būt radījis neobjektivitāti atlasē.
- Bija arī novirzes no galīgā protokola un statistiskās analīzes plāna. Attiecībā uz statistiku rada bažas arī tas, ka nav publicēta neviena iepriekš noteikta primārā analīze un pētījums tika pārtraukts drīz pēc *RODIN* pētījuma publikācijas, kurā norādīts, ka *Kogenate FS* varētu būt saistīts ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku. Lai gan šos apstākļus nebija iespējams novērst, atvērta tipa pētījuma agrīna pārtraukšana var liecināt par iespējamu pētnieku neobjektivitāti un pastiprina bažas, ka pētījumā var tikt konstatēta tāda iedarbība, kāda faktiski nepastāv.
- ES pielietotie ārstēšanas režīmi atšķiras no *SIPPET* pētījumā aplūkotajiem. Tāpēc ir apšaubāma šādas klīniskās prakses (un līdz ar to arī šajā procedūrā izmantojamo zāļu) attiecināšana uz Eiropas Savienību. Nav skaidrs, vai *SIPPET* pētījuma rezultātus var ekstrapolēt attiecībā uz inhibitoru risku iepriekš neārstētiem pacientiem pašreizējā klīniskajā praksē Eiropas Savienībā, jo ārstēšanas režīms un intensitāte ir tikuši minēti kā inhibitoru veidošanās riska faktori iepriekšējos pētījumos. Svarīgi, ka ES zāļu aprakstos pie atļautajām devām nav iekļauta modificēta profilaktiskā lietošana (kā definēts *SIPPET* pētījumā) un nav skaidrs, kā *SIPPET* pētījuma rezultātus ietekmētu acīmredzamais līdzsvara trūkums starp neprecizētām citām ārstēšanas režīmu kombinācijām. Līdz ar to joprojām nav skaidrs, vai tāds pats inhibitoru veidošanās diferenciālais risks, kāds novērots *SIPPET* pētījumā, būtu vērojams arī pacientiem, kuri saņem ārstēšanu parastās veselības aprūpes sistēmas ietvaros valstīs, kur ārstēšanas režīms (tas ir, primārā profilakse) atšķiras no pētījumā aplūkotā. *SIPPET* pētījuma autoru sniegtie papildu paskaidrojumi pilnībā neatrisina šīs neskaidrības.
- Ņemot vērā iepriekš izklāstītos rezultātus no *SIPPET* pētījuma, publicēto literatūru un visu informāciju, ko iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki, kā arī ekspertu paustos viedokļus *ad hoc* ekspertu sanāksmē, *PRAC* secināja tālāk minēto.
 - Ir noskaidrots, ka gan pdFVIII, gan rFVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku. Lai gan klīniskajos pētījumos par dažām konkrētām zālēm konstatēja ierobežotu inhibitoru veidošanās gadījumu skaitu, tie parasti ir nelieli pētījumi ar metodoloģiskiem ierobežojumiem vai tie nav attiecīgi izstrādāti šāda riska novērtēšanai.
 - FVIII preparāti ir heterogēni, un nevar izslēgt ticamību, ka inhibitoru veidošanās riska rādītāji dažādām zālēm var atšķirties.
 - Atsevišķos pētījumos ir identificēts plašs inhibitoru veidošanās diapazons starp dažādiem preparātiem, taču pētījumu rezultātu tieša salīdzināmība ir apšaubāma, jo pētījumos izmantotas dažādas metodes un aplūkotas dažādas pacientu populācijas ilgā laika periodā.
 - *SIPPET* pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku katrām zālēm, un tajā iekļauts tikai neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kas netika iekļautas šajos pētījumos (tostarp vēlāk reģistrētām zālēm).
 - Visbeidzot *PRAC* norādīja, ka lielākajai daļai līdz šim veikto pētījumu, kuros vērtēts inhibitoru veidošanās diferenciālais risks starp FVIII zāļu klasēm, ir dažādi potenciāli metodoloģiskie ierobežojumi, un, pamatojoties uz šeit aplūkotajiem pieejamajiem datiem, nav skaidrības un nav konsekventu pierādījumu, kas liecinātu par relatīvā riska atšķirībām starp FVIII zāļu klasēm. Proti, rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku

atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekventas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm.

- Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* ieteica veikt tālāk norādītos grozījumus zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā, kā arī lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā FVIII zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora nepietiekamību).
 - Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts ir jāgroza, iekļaujot brīdinājumu, ka ir klīniski svarīgi uzraudzīt FVIII inhibitoru veidošanos pacientiem (jo īpaši brīdinājumu par zema titra inhibitoru klīniskajām sekām, salīdzinot ar augsta titra inhibitoriem).
 - Attiecībā uz zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktu *PRAC* norādīja, ka vairāku FVIII zāļu aprakstos pašlaik ir norādīti dati par tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par atsevišķām zālēm piemītošo inhibitoru veidošanās risku. Tā kā pierādījumi liecina, ka visām cilvēka FVIII zālēm piemīt inhibitoru veidošanās risks, šādi apgalvojumi ir jāizņem. Pieejamie dati pamato FVIII inhibitoru veidošanās biežuma kategoriju “ļoti bieži” iepriekš neārstētiem pacientiem un “reti” – iepriekš ārstētiem pacientiem, tāpēc *PRAC* iesaka zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien dati par konkrētajām zālēm nepamato citas biežuma kategorijas lietošanu. Zālēm, kam zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā attiecībā uz iepriekš neārstētiem pacientiem ir ietverts šāds apgalvojums: “<Iepriekš neārstēti pacienti. {(Piešķirtais) nosaukums} drošums un efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem vēl nav noteikta. Dati nav pieejami. >”), nav piemērojama minētā norāde par biežumu iepriekš neārstētiem pacientiem. No 5.1. apakšpunkta ir jāsvītro jebkādas norādes uz pētījumiem par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, ja vien šie pētījumi nav veikti saskaņā ar Pediatrisko pētījumu plānu vai ja pētījumos nav gūti pārliecinoši pierādījumi, ka inhibitoru veidošanās biežums iepriekš neārstētiem pacientiem ir mazāks par kategoriju “ļoti bieži” vai iepriekš ārstētiem pacientiem atšķiras no biežuma kategorijas “reti” (kā noteikts *PRAC* novērtējuma ziņojuma pielikumos).
- Izvērtējot visas reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtās atbildes par alfa-susoktoku (*Obizur*), *PRAC* uzskata, ka šīs saskaņā ar 31. pantu veiktās pārvērtēšanas procedūras iznākums neattiecas uz šīm zālēm, ņemot vērā *Obizur* lietošanas indikāciju (iegūta hemofilija A saistībā ar inhibējošām antivielām pret endogēno FVIII) un atšķirīgo mērķa populāciju.
-
- **Ieguvumu un riska attiecība**
- Pamatojoties uz pašreizējiem pierādījumiem no *SIPPET* pētījuma, kā arī datiem no atsevišķiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem, kas iekļauti reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs, un ņemot vērā ekspertu paustos viedokļus *ad hoc* ekspertu sanāsmē, *PRAC* vienojās, ka pašlaik nav pieejami skaidri un konsekventi pierādījumi par statistiski un klīniski jēgpilnām inhibitoru veidošanās riska atšķirībām starp rFVIII un pdFVIII zālēm. Nevar izdarīt nekādus secinājumus par *VWF* nozīmi aizsardzībā pret inhibitoru veidošanos.
- Tā kā šo klašu zāles ir heterogēnas, nav izslēgta konkrētu zāļu saistība ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku vēl notiekošos vai nākotnē veicamos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem.
- Atsevišķos pētījumos dažādām zālēm ir konstatēts plašs inhibitoru veidošanās biežuma diapazons iepriekš neārstētiem pacientiem, un *SIPPET* pētījuma nolūks nebija noskaidrot atšķirības starp atsevišķām zālēm katras zāļu klases ietvaros. Tā kā pētījumos ir izmantotas ļoti atšķirīgas metodes un ir pētītas atšķirīgas pacientu populācijas ilgākā laika periodā, kā arī dažādos pētījumos iegūtie rezultāti ir savstarpēji nesakrītīgi, *PRAC* uzskatīja, ka šis pierādījumu kopums nepamato

secinājumu, ka rekombinantās VIII faktora zāles kā zāļu klase radītu lielāku inhibitoru veidošanās risku nekā no plazmas atvasināto zāļu klase.

- Turklāt *PRAC* norādīja, ka vairāku FVIII zāļu informācijā pašlaik ir norādīti dati par tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par konkrētām zālēm piemītošo inhibitoru veidošanās risku. Tā kā pierādījumi liecina, ka visas cilvēku FVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku ar biežuma kategoriju “ļoti bieži” iepriekš neārstētiem pacientiem un “reti” – iepriekš ārstētiem pacientiem, *PRAC* iesaka zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien dati par konkrētajām zālēm nepamato citas biežuma kategorijas lietošanu.
- Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība VIII faktora zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora nepietiekamību), aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā (zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

Atkārtotās pārskatīšanas procedūra

- Pēc *PRAC* ieteikuma pieņemšanas *PRAC* sanāksmē 2017. gada maijā reģistrācijas apliecības īpašnieks *LFB Biomedicaments* izteica iebildumus par sākotnējo *PRAC* ieteikumu.
- Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto detalizēto pamatojumu, *PRAC* veica jaunu pieejamo datu novērtēšanu atkārtotās pārskatīšanas kontekstā.
- ***PRAC* diskusija, pamatojoties uz atkārtotu pārskatīšanu**
- *SIPPET* pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku katrām zālēm, un tajā iekļauts tikai neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kas netika iekļautas šajos pētījumos (tostarp vēlāk reģistrētām zālēm). Rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekvēntas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm.
- Kopumā *PRAC* saglabā spēkā secinājumu, ka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā vajadzētu iekļaut standartizētu informāciju par FVIII zāļu izraisīta inhibitoru veidošanās riska biežumu iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, ja vien pārliecinošos klīniskajos pētījumos konkrētajām zālēm nav pierādīts cits biežuma diapazons. Tādā gadījumā kopsavilkums par pētījumu rezultātiem ir jāsniedz 5.1. apakšpunktā.
- **Ekspertu konsultācijas**
- *Ad hoc* ekspertu sanāksmē *PRAC* konsultējās par dažiem aspektiem, kas bija norādīti *LFB Biomedicaments* iesniegtajā detalizētajā pamatojumā.
- Kopumā ekspertu grupa atbalstīja *PRAC* sākotnējos secinājumus un piekrita, ka ar ierosinātajām izmaiņām zāļu informācijā tiek nodrošināts attiecīgs informācijas līmenis, sniedzot ziņas zāļu parakstītājiem un pacientiem par inhibitoru veidošanās risku. Netika ieteikts sniegt nekādus citus paziņojumus par inhibitoru veidošanās riska faktoriem, izņemot par izmaiņām zāļu informācijā, un netika ieteikti arī nekādi citi riska mazināšanas pasākumi.
- Grupa arī vienojās, ka zāļu aprakstā nav jāiekļauj konkrēti dati par inhibitoru veidošanās biežumu saistībā ar katrām zālēm, jo pieejamie pētījumi nav atbilstoši veikti, lai varētu izdarīt precīzus secinājumus par absolūto inhibitoru riska biežumu katrām zālēm vai relatīvo biežumu salīdzinājumā ar citām zālēm.

- Eksperti uzsvēra, ka ir jāveicina sadarbība starp akadēmiķiem, nozari un regulatoriem, lai saskaņotu datus apkopotu reģistros.

- **PRAC secinājumi**

- Pamatojoties uz sākotnējo novērtēšanu un atkārtotās pārskatīšanas procedūru, PRAC saglabā spēkā secinājumu, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru, aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā (zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

PRAC 2017. gada 1. septembrī pieņēma ieteikumu, ko CHMP pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

- **PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

- Tā kā:

- PRAC izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kas izriet no farmakovigilances datiem un attiecas uz zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru (skat. I pielikumu un A pielikumu);
- PRAC izskatīja iesniegto datu kopumu par rekombinanto un no plazmas atvasināto FVIII zāļu klašu radīto inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem. Tas ietvēra publicēto literatūru (SIPPET pētījumu⁶), reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par atsevišķiem klīniskajiem pētījumiem un dažādiem novērošanas pētījumiem, tostarp datus no lieliem vairākcentru kohortas pētījumiem, ES dalībvalstu nacionālo kompetento iestāžu iesniegtos datus, kā arī SIPPET pētījuma autoru sniegtās atbildes. PRAC izskatīja arī LFB Biomedicaments sniegto pamatojumu prasībai atkārtoti pārskatīt PRAC ieteikumu, kā arī viedokļus, kas tika pausti divās ekspertu sanāksmēs 2017. gada 22. februārī un 3. augustā;
- PRAC norādīja, ka SIPPET pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku atsevišķām zālēm un tajā kopumā ir iekļauts neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir ļoti heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kuras netika iekļautas šajos pētījumos;
- PRAC arī uzskatīja, ka līdz šim veiktajiem pētījumiem ir dažādi metodoloģiskie ierobežojumi, turklāt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav skaidru un konsekventu pierādījumu, kas liecinātu par relatīvā riska atšķirībām starp FVIII zāļu klasēm. Proti, rezultāti no SIPPET pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekventas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm. Tā kā šo klašu zāles ir heterogēnas, nav izslēgta konkrētu zāļu saistība ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku vēl notiekošos vai nākotnē veicamos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem.
- PRAC norādīja, ka ir noteikta efektivitāte un drošums VIII faktora zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, PRAC uzskatīja, ka ir pamatoti atjaunināt FVIII zāļu aprakstu — 4.4. apakšpunkts jāgroza, tam pievienojot brīdinājumu klīnisko nozīmību uzraudzīt FVIII inhibitoru veidošanos pacientiem. Attiecībā uz zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktu PRAC norādīja, ka vairāku FVIII zāļu informācijā pašlaik ir norādīti dati no tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj

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

izdarīt pārliecinošus secinājumus par atsevišķām zālēm piemītošo inhibitoru veidošanās risku. Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kas nav pietiekami pārliecinoši (piemēram, metodoloģisku ierobežojumu dēļ), nav jāiekļauj FVIII zāļu informācijā. *PRAC* ieteica veikt attiecīgas izmaiņas zāļu informācijā. Turklāt pierādījumi liecina, ka visas cilvēku izcelsmes FVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku ar biežuma kategoriju “ļoti bieži” iepriekš neārstētiem pacientiem un “reti” – iepriekš ārstētiem pacientiem, tāpēc *PRAC* ieteica zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien ar datiem par konkrētajām zālēm netiek pamatota citas biežuma kategorijas lietošana.

- Tāpēc *PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru, aizvien ir pozitīva, un ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecību nosacījumos.

-

- ***CHMP* atzinums**

- Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.