

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iblias 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulasjonsfaktor VIII

- Én ml Iblias 250 IE inneholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (INN: octocog alfa) etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker.
- Én ml Iblias 500 IE inneholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (INN: octocog alfa) etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker.
- Én ml Iblias 1000 IE inneholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (INN: octocog alfa) etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker.
- Én ml Iblias 2000 IE inneholder ca. 400 IE (2000 IE / 5 ml) rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (INN: octocog alfa) etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker.
- Én ml Iblias 3000 IE inneholder ca. 600 IE (3000 IE / 5 ml) rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (INN: octocog alfa) etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av Den europeiske farmakopés kromogene analyse. Den spesifikke aktiviteten av Iblias er ca. 4000 IE/mg protein.

Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA) i full lengde) er et rensset protein som har 2332 aminosyrer. Det fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i nyreceller fra nyfødte hamstere (baby hamster kidney cells, BHK) der det humane faktor VIII-genet er satt inn. Iblias fremstilles uten tilsetning av protein av human eller animalsk opprinnelse i cellekulturprosessen, rensing eller endelig formulering.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: fast, hvitt til lysegult.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Iblis kan brukes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal skje under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering

Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av faktor VIII-mangelens alvorlighetsgrad, blødningssted og -omfang samt pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), som er i henhold til gjeldende WHO-standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

Én internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov

Nødvendig dose av faktor VIII beregnes ut fra en empirisk formel basert på at 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5–2,5 % av normal aktivitet.

Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

Nødvendige enheter = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% eller IE/dl) × resiprok av observert "recovery" (dvs. 0,5 for "recovery" på 2,0 %).

Mengden som skal administreres og administreringshyppighet skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses individuell klinisk effekt.

Ved følgende typer blødninger, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normalen) i den tilsvarende perioden. Følgende tabell kan brukes som en veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1: Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)	Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)
<u>Blødning</u>		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20–40	Gjentas hver 12. til 24. time i minst 1 dag inntil blødningen, indikert ved smerte, har opphørt eller heling er oppnådd.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30–60	Gjenta infusjon hver 12.–24. time i 3–4 dager eller lengre, inntil smerte og akutt funksjonshemming har opphørt.
Livstruende blødninger	60–100	Gjenta infusjon hver 8.–24. time inntil faren er avverget.
<u>Kirurgi</u>		
Mindre inngrep inkludert tanntrekking	30–60	Hver 24. time, i minst én dag, inntil heling er oppnådd.
Større inngrep	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta infusjon hver 8.–24. time inntil adekvat sårtilheling, behandle deretter i minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktiviteten på 30–60 % (IE/dl).

Profylakse

Ved langtidsprofylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser for ungdom (≥ 12 år) og voksne på 20–40 IE Iblias pr. kg kroppsvekt, gitt to til tre ganger i uken. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Tidligere ubehandlede pasienter

Sikkerhet og effekt av Iblias hos tidligere ubehandlede pasienter har ennå ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelig.

Pediatrik populasjon

Det er utført en studie av sikkerhet og effekt hos barn 0–12 år (se pkt. 5.1). Begrensede data er tilgjengelig for barn under 1 år.

Den anbefalte profylaksedosen er 20–50 IE/kg to ganger i uken, tre ganger i uken eller annenhver dag, i henhold til individuelle behov. For pediatriske pasienter over 12 år er doseanbefalingene de samme som for voksne.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Iblias skal injiseres intravenøst over 2–5 minutter, avhengig av totalvolumet.

Administreringshastigheten bør bestemmes ut ifra hva som er behagelig for pasienten (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/minutt).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Iblias.

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) har blitt observert etter bytte fra et faktor VIII-legemiddel til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Det anbefales derfor å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer ved bytte av legemiddel.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer. Inhibitorer med lav titer, som kun er midlertidig tilstede eller som holder seg i lav titer, utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII-inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

Kardiovaskulære hendelser

Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivået etter administrering, spesielt hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer, kan gi pasienten like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller å få myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasientene skal derfor vurderes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning. Disse komplikasjonene har ikke vært forbundet med selve produktet.

Dokumentasjon

Det anbefales sterkt å notere navn og batchnummer (lot) for legemidlet hver gang Iblis administreres til en pasient, for å kunne knytte pasienten til preparatbatchen.

Pediatrik populasjon

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

Natriuminnhold

For styrkene 250/500/1000 IE:

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,081 mmol natrium per hetteglass med rekonstituert oppløsning (tilsvarende 1,86 mg per hetteglass). Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som natriumfritt.

For styrkene 2000/3000 IE:

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,156 mmol natrium per hetteglass med rekonstituert oppløsning (tilsvarende 3,59 mg per hetteglass). Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner mellom preparater med human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA) og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Da hemofili A forekommer i sjeldne tilfeller hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av faktor VIII under graviditet. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med faktor VIII. Faktor VIII skal derfor kun brukes under graviditet på klare indikasjoner.

Amming

Det er ukjent om Iblis blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse hos dyr er ikke undersøkt. Faktor VIII skal derfor kun brukes under amming på klare indikasjoner.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr med Iblis, og effekten på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier. Etersom Iblis er et erstatningsprotein for endogen faktor VIII, forventes ingen bivirkninger på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dersom pasienten blir svimmel eller får andre symptomer som påvirker konsentrasjons- eller reaksjonsevnen, er kjøring og bruk av maskiner ikke anbefalt inntil disse symptomene har avtatt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk i brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot muse- og hamsterprotein med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme.

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert med Iblis. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering av organklasser (SOC og foretrukket terminologi). Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: vanlige: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppe.

Tabell 2: Bivirkningsfrekvens i kliniske studier

MedDRA Standard organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	vanlige
	Faktor VIII inhibering	mindre vanlig (PTPs)*
Hjertesykdommer	Palpitasjon, sinustakykardi	vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i abdomen, ubehag i abdomen, dyspepsi	vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, ubehag i brystet, reaksjoner på injeksjonsstedet**	vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	vanlige
	Dysgeusi	mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett***, allergisk dermatitt	vanlige
	Urtikaria	mindre vanlige
Karsykdommer	Rødming	mindre vanlige

*Frekvensen er basert på studier med alle FVIII-legemidler som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTPs = tidligere behandlede pasienter (previously treated patients)

** omfatter ekstravasasjon på injeksjonsstedet, hematom, smerte på infusjonsstedet, pruritus, hevelse

*** utslett, erytematøst utslett, pruritisk utslett

Pediatriisk populasjon

I fullførte kliniske studier med 71 tidligere behandlede pediatriiske pasienter ble det funnet tilsvarende frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert symptomer på overdosering med rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode: B02BD02

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrands faktor (vWF)-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin konverterer deretter fibrinogen til fibrin og et koagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til redusert nivå av faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivået av faktor VIII, og dermed oppnås en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Iblias inneholder ikke von Willebrands faktor.

Farmakodynamiske effekter

Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er forlenget hos personer med hemofili. Fastsettelse av aPTT er en konvensjonell *in vitro*-analyse for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Behandling med rFVIII normaliserer aPTT tilsvarende det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kontroll og forebygging av blødning

Det er utført to multisenter, åpne, crossover, ukontrollerte, randomiserte studier med tidligere behandlede voksne/ungdom med alvorlig hemofili A (<1 %) og én multisenter, åpen, ukontrollert studie med tidligere behandlede barn <12 år med alvorlig hemofili A.

Totalt 204 forsøkspersoner ble inkludert i det kliniske studieprogrammet, 153 forsøkspersoner ≥ 12 år og 51 forsøkspersoner <12 år. 140 forsøkspersoner ble behandlet i minst 12 måneder, og 55 av disse forsøkspersonene i en median tid på 24 måneder.

Tabell 3: Forbruk og totale suksessrater (pasienter kun behandlet profylaktisk)

	Yngre barn (0-<6 år)	Eldre barn (6-<12 år)	Ungdom og voksne 12–65 år			Totalt
			Studie 1	Studie 2 Dosering 2 x/uke	Studie 2 Dosering 3 x/uke	
Studiedeltakere	25	26	62	28	31	172
Dose/profylakse- injeksjon, IE/kg kroppsvekt median (min., maks.)	36 IE/kg (21; 58 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	31 IE/kg (21; 43 IE/kg)	30 IE/kg (21; 34 IE/kg)	37 IE/kg (30; 42 IE/kg)	32 IE/kg (21; 58 IE/kg)
ABR – alle blødninger (median, 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)
Dose/injeksjon for blødnings- behandling Median (min.; maks.)	39 IE/kg (21; 72 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	29 IE/kg (13; 54 IE/kg)	28 IE/kg (19; 39 IE/kg)	31 IE/kg (21; 49 IE/kg)	31 IE/kg (13; 72 IE/kg)
Suksessrate*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR: årlig blødningsrate

Q1: første kvartil, Q3: tredje kvartil

*Suksessrate er definert som % av blødninger der vellykket behandling ble oppnådd med ≤ 2 infusjoner

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske (PK) profilen til Iblis ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A etter 50 IE/kg hos 21 forsøkspersoner ≥ 18 år, 5 forsøkspersoner ≥ 12 år og < 18 år og 19 forsøkspersoner < 12 år.

En populasjonsfarmakokinetisk modell ble utviklet basert på alle tilgjengelige FVIII-målinger (fra hyppig PK-prøvetaking og alle "recovery"-prøver) for de tre kliniske studiene, slik at PK-parametere kunne beregnes for forsøkspersoner i de ulike studiene. Tabell 4 nedenfor inneholder PK-parametere basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen.

Tabell 4: PK-parametere (geometrisk gjennomsnitt (%CV)) basert på kromogen analyse. *

PK-parameter	≥18 år N=109	12-<18 år N=23	6-<12 år N=27	0-<6 år N=24
T _{1/2} (time)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU·h/dl)**	1858 (38)	1523 (27)	1242 (35)	970 (25)
CL (dl/time/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)

* Basert på populasjons-PK-estimer

**AUC beregnet for en dose på 50 IE/kg

Gjentatte PK-målinger etter 6 til 12 måneder med profylaksebehandling med Iblis indikerte ingen relevante endringer i PK-egenskaper etter langvarig behandling.

I én internasjonal studie med 41 kliniske laboratorier, ble effekten av Iblis evaluert i FVIII:C-analyser og sammenlignet med et markedsført produkt med rFVIII med full lengde. Konsistente resultater ble fastsatt for begge produktene. FVIII:C for Iblis kan måles i plasma med en ett-trinns koagulasjonsanalyse samt med en kromogen analyse ved bruk av laboratoriets rutinemetoder.

Analyser av alle tilgjengelige "incremental recoveries" hos tidligere behandlede pasienter, viste en median økning på >2 % (>2 IE/dl) pr. IE/kg kroppsvekt for Iblis. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for faktor VIII fremstilt fra humant plasma. Det var ingen relevante endringer i løpet av behandlingsperioden på 6–12 måneder.

Tabell 5: Resultater for fase III, "incremental recoveries"

Studiedeltakere	N=115
Resultater fra kromogen analyse Median; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultater fra ett-trinns analyse Median; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitetsstudier *in vitro* og korttidsstudier av toksisitet med gjentatt dosering. Det er ikke utført toksisitetsstudier med gjentatt dosering med varighet lengre enn 5 dager, studier av reproduksjonstoksitet og karsinogenitetsstudier. Slike studier anses ikke som relevante på grunn av produksjon av antistoffer mot det heterologe humane proteinet hos dyr. (FVIII er også et endogent protein og er ikke kjent for å forårsake noen reproduksjonseffekter eller karsinogene effekter.)

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Sukrose

Histidin

Glysin

Natriumklorid

Kalsiumklorid

Polysorbat 80

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Kun de vedlagte infusjonssettene skal brukes til rekonstituering og injeksjon da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human rekombinant koagulasjonsfaktor VIII til indre overflater i visse typer infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk etter rekonstituering er vist i 3 timer ved romtemperatur. Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstid og -forhold før bruk.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved opptil 25 °C i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytteremballasjen. I så fall skal preparatet brukes innen slutten av 12-månedersperioden eller innen utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytteremballasjen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning Iblias inneholder:

- ett hetteglass med pulver (10 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av grå halogenbutylgummi og aluminiumsforsegling)
- ett hetteglass med oppløsningsvæske (6 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av grå klorobutylgummi og aluminiumsforsegling)
- en ekstra pakning med:
 - 1 overføringsenhet med filter 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunksjonssett
 - 1 engangssprøyte 5 ml
 - 2 injeksjonstørk til engangsbruk

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Detaljert instruksjon for rekonstituering og administrering er angitt i pakningsvedlegget til Iblias.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

Iblias pulver skal kun rekonstitueres med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml eller 5 ml vann til injeksjonsvæsker) ved bruk av den medfølgende sterile overføringsenheten med filter for hetteglass. Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Iblias oppløsning skal ikke brukes ved synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter rekonstituering trekkes oppløsningen gjennom overføringsenheten med filter for hetteglass, inn i den sterile engangssprøyten (begge deler følger med). Iblias bør rekonstitueres og administreres med komponentene (hetteglassadapter, hetteglass med vann til injeksjonsvæsker, engangssprøyte, venepunksjonssett) som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering oppnås ved bruk av hetteglassadapteren.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley CA 94710
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Effektstudier etter markedsføring: For å undersøke sikkerhet og effekt av Iblis hos tidligere ubehandlede pasienter skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultater fra den pågående studien "13400 - Leopold Kids Part B"	12/2018
Effektstudier etter markedsføring: For å undersøke sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med Iblis skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultater fra den pågående studien "13400 - Leopold Kids extension"	12/2020

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iblias 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 250 IE octocog alfa (100 IE/ml etter rekonstituering).
1 hetteglass: 500 IE octocog alfa (200 IE/ml etter rekonstituering).
1 hetteglass: 1000 IE octocog alfa (400 IE/ml etter rekonstituering).
1 hetteglass: 2000 IE octocog alfa (400 IE/ml etter rekonstituering).
1 hetteglass: 3000 IE octocog alfa (600 IE/ml etter rekonstituering).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sukrose, histidin, glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver.
1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker.
1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker.
En utstyrspakke som inneholder:
- 1 overføringsenhet med filter 20/20 [Mix2Vial]
- 1 venepunksjonssett
- 1 engangssprøyte 5 ml
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til intravenøs bruk. Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Utløpsdato (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i opptil 25 °C):

Skal ikke brukes etter denne datoen.

Kan oppbevares ved temperaturer på opptil 25 °C i opptil 12 måneder innen utløpsdatoen angitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på esken. Etter rekonstituering må legemidlet brukes innen 3 timer. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Iblias 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa)
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE (octocog alfa) (100 IE/ml etter rekonstituering).
500 IE (octocog alfa) (200 IE/ml etter rekonstituering).
1000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml etter rekonstituering).
2000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml etter rekonstituering).
3000 IE (octocog alfa) (600 IE/ml etter rekonstituering).

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSET MED VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml [til rekonstituering av styrkene 250/500/1000 IE]

5 ml [til rekonstituering av styrkene 2000/3000 IE]

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Iblias 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Iblias 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Iblias er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Iblias
3. Hvordan du bruker Iblias
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iblias
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva Iblias er og hva det brukes mot

Iblias er et legemiddel som inneholder virkestoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII, også kalt octocog alfa. Iblias fremstilles ved hjelp av rekombinant teknologi og under produksjonsprosessen tilsettes ingen komponenter fra mennesker eller dyr. Faktor VIII er et protein som finnes naturlig i blodet og som hjelper blodet med å koagulere.

Iblias brukes til behandling og forebygging av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

2. Hva du må vite før du bruker Iblias

Bruk ikke Iblias

- dersom du er allergisk overfor octocog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2).
- dersom du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Ikke bruk Iblias hvis noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din før du bruker dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Vær spesielt forsiktig med bruk av Iblias og rådfør deg med lege eller apotek hvis:

- du får trykk i brystet, blir svimmel (også når du reiser deg fra liggende eller sittende stilling), får utslett, utslett som klør (elveblest), hvesende pust, blir kvalm eller besvimer. Dette kan være symptomer på en sjelden og alvorlig, plutselig allergisk reaksjon (en anafylaktisk reaksjon) mot

Iblias. Hvis dette skjer skal du **umiddelbart avbryte tilførselen av legemidlet** og søke medisinsk hjelp.

- blødningen din ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av Iblias. Utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med Iblias.
- du tidligere har utviklet faktor VIII-inhibitorer overfor et annet preparat. Dersom du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.
- du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom.
- det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av Iblias. Du kan ha en risiko for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodåren (trombose) der hvor kateteret settes inn.

Andre legemidler og Iblias

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Barn og ungdom

De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder pasienter i alle aldre, voksne og barn.

Graviditet og amming

Erfaring med bruk av faktor VIII-preparater under graviditet og amming er ikke tilgjengelig ettersom hemofili A sjelden forekommer hos kvinner. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke sannsynlig at Iblias påvirker fertiliteten til mannlige eller kvinnelige pasienter, da virkestoffet finnes naturlig i kroppen.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du blir svimmel eller får andre symptomer som kan påvirke konsentrasjons- eller reaksjonsevnen din, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner inntil disse symptomene har avtatt.

Iblias inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, og anses derfor for å være så godt som "natriumfritt".

Dokumentasjon

Det anbefales å notere preparatets navn og batchnummer (lot) hver gang du bruker Iblias.

3. Hvordan du bruker Iblias

Behandling med Iblias vil bli igangsatt av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hemofili A. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling av blødning

Legen beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Legen bør alltid tilpasse dosen og hvor hyppig den skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Hvor mye Iblias du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som:

- din vekt
- graden av din hemofili
- hvor blødningen er og hvor alvorlig den er
- om du har inhibitorer og hvor høy inhibitortitren er
- det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Forebyggelse av blødninger

Hvis du bruker Iblias for å forebygge blødninger (profylakse), vil legen beregne dosen for deg. Dosen vil vanligvis være 20 til 40 IE octocog alfa pr. kg kroppsvekt og injiseres to til tre ganger i uken. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan imidlertid kortere doseringsintervall eller høyere doser være nødvendig.

Laboratorietester

Det anbefales på det sterkeste å utføre laboratorietester på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendig faktor VIII-nivå oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, skal nøye overvåking av erstatningsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Bruk hos barn og ungdom

Iblias kan brukes hos barn i alle aldre. Hos barn under 12 år kan det være behov for høyere doser eller hyppigere injeksjoner enn hos voksne.

Pasienter med inhibitorer

Hvis legen har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, kan det være nødvendig å bruke en høyere dose med Iblias for å kontrollere blødningen. Hvis denne dosen ikke kontrollerer blødningen din, kan legen overveie å gi deg et annet preparat.

Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette.

Ikke øk dosen med Iblias som du bruker til blødningskontroll uten å rådføre deg med legen.

Varighet av behandling

Legen vil fortelle deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Behandling for hemofili må vanligvis gis resten av livet.

Hvordan Iblias skal gis

Dette legemidlet injiseres i en blodåre (vene) i løpet av 2 til 5 minutter, avhengig av totalvolumet og hva som er behagelig for deg. Legemidlet bør brukes innen 3 timer etter rekonstituering (tilberedning) av oppløsningen.

Hvordan Iblias skal tilberedes før administrering

Bruk kun utstyret som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse enhetene ikke kan brukes. Dersom en av enhetene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

Du må filtrere det rekonstituerte preparatet før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering oppnås** når du bruker Mix2Vial-adapteren.

Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsoppløsninger. Bruk ikke oppløsning med synlige partikler eller som er uklar. Følg nøye legens anvisninger og bruk de **detaljerte instruksjonene for rekonstituering og administrering som finnes på slutten av dette pakkingsvedlegget.**

Dersom du tar for mye av Iblias

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert. Hvis du har brukt mer Iblias enn du skulle, bør du fortelle legen din om dette.

Dersom du har glemt å ta Iblias

- Ta neste dose umiddelbart og fortsett med de regelmessige intervallene slik legen har sagt.
- Du må **ikke** ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Iblias

Ikke avbryt behandlingen med Iblias uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (en mindre vanlig alvorlig allergisk reaksjon som påvirker blodtrykk og åndedrett). Dersom allergiske eller anafylaktiske reaksjoner oppstår, skal **injeksjonen/infusjonen avbrytes umiddelbart og lege rådføres med én gang**. Noen av følgende symptomer **under injeksjon/infusjon** kan være et tidlig forvarsel om allergiske og anafylaktiske reaksjoner:

- trykk i brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan gi deg følelsen av at du besvimer når du reiser deg)
- kvalme

Hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er utvikling av inhibitorantistoffer (se pkt. 2) mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Hvis dette skjer, kan legemidlet slutte å virke som det skal, og du kan få vedvarende blødning. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Andre mulige bivirkninger:

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere):

- forstørrede lymfeknuter (hevelse under huden på halsen, i armhulen eller lysken)
- hjertebank (følelse av at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig)
- raske hjerteslag
- smerte eller ubehag i magen
- fordøyelsesbesvær
- feber
- smerte eller ubehag i brystet
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. blødning under huden, intens kløe, hevelse, brennende følelse, forbigående rødhet)
- hodepine
- svimmelhet
- problemer med å sovne
- utslett/kløende utslett

Mindre vanlige(forekommer hos opptil 1 av 100 brukere):

- allergiske reaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon
- endret smakssans (dysgeusi)
- kløende utslett (elveblest)
- rødming i ansiktet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Iblias

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar legemidlet i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytteremballasjen. Hvis du oppbevarer dette legemidlet i romtemperatur er det holdbart i 12 måneder eller til utløpsdato angitt på emballasjen, hvis denne inntreffer først.

Ny utløpsdato skal noteres på ytteremballasjen.

Oppløsningen **skal ikke** settes i kjøleskap etter rekonstituering. Rekonstituert oppløsning skal brukes innen 3 timer. Dette preparatet er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og eskene. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Iblias

Pulver

Virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa). Hvert hetteglass med Iblias inneholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE med octocog alfa.

Andre innholdsstoffer er sukrose, histidin, glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, polysorbat 80 (*se slutten av avsnitt 2*).

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Iblias ser ut og innholdet i pakningen

Iblias er et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt, hvitt til lysegult pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar.

Komponenter for rekonstituering og administrering følger med hver pakning av dette legemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 EΠE,
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 EΠE,
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


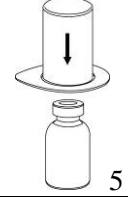
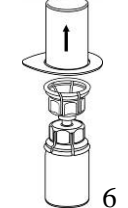

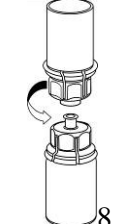

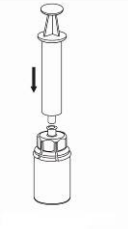
United Kingdom



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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Detaljerte instruksjoner for rekonstituering og administrering av Iblis ved bruk av Mix2Vial-adapter:

1.	Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann.	
2.	Varm begge de uåpnede hetteglassene i hendene til en behagelig temperatur (ikke over 37 °C).	
3.	Ta av hettene på hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske. Vask proppene med en antiseptisk oppløsning og la de tørke før du åpner Mix2Vial-pakningen.	
4.	Åpne Mix2Vial-pakningen ved å fjerne lokket. Ta ikke Mix2Vial ut av blisterpakningen!	
5.	Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken på en stabil og ren overflate og hold hetteglasset godt fast. Hold Mix2Vial inne i blisteret og trykk spissen på den blå adapterenden rett ned gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæsken.	
6.	Fjern blisteret forsiktig fra Mix2Vial-settet ved å holde i kanten og trekke vertikalt opp. Sørg for at du kun fjerner blisterpakningen og ikke Mix2Vial-settet.	
7.	Plasser hetteglasset med pulver på en jevn og stabil overflate. Snu hetteglasset med oppløsningsvæsken og det festede Mix2Vial-settet opp ned, og trykk spissen på den gjennomsiktige adapterenden rett ned gjennom proppen på hetteglasset med pulver. Oppløsningsvæsken vil automatisk renne inn i hetteglasset med pulver.	
8.	Ta tak i Mix2Vial-settet og hetteglasset med pulver med den ene hånden, og ta tak i Mix2Vial-settet med hetteglasset som inneholdt oppløsningsvæske med den andre hånden, og skru settet forsiktig fra hverandre i to deler, ved å skru mot klokka. Kast hetteglasset som inneholdt oppløsningsvæske og den blå Mix2vial- adapteren som er festet på.	
9.	Rotér forsiktig hetteglasset med legemiddel med den gjennomsiktige adapteren festet på, inntil pulveret er helt oppløst. Skal ikke ristes. Inspiser nøye visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.	
10.	Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Med hetteglasset med legemiddel i stående posisjon, kobles sprøyten til Mix2Vial-settets Luer Lock-feste ved å skru med klokka. Injiser luft inn i hetteglasset med legemiddel.	

<p>11. Med sprøytestemplet fortsatt inne snur du settet opp ned og trekker oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stemplet sakte ut.</p>	
<p>12. Nå når oppløsningen er overført til sprøyten tar du et godt tak i sprøytesylindere (hold sprøyten med stemplet nedover) og kobler den gjennomsiktige Mix2Vial-adapteren fra sprøyten ved å skru mot klokka. Hold sprøyten loddrett, og skyv inn stemplet til det ikke er mer luft igjen i sprøyten.</p>	
<p>13. Anlegg staseslange på armen.</p>	
<p>14. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.</p>	
<p>15. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.</p>	
<p>16. La blodet strømme tilbake til den åpne enden av venepunksjonssettet, og koble deretter til sprøyten med oppløsningen. Pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten.</p>	
<p>17. Ta bort staseslangen.</p>	
<p>18. Injisert oppløsningen inn i en vene i løpet av 2 til 5 minutter, pass hele tiden på kanylens posisjon. Injeksjonshastigheten bør baseres på hva som er behagelig, men skal ikke være raskere enn 2,0 ml per minutt.</p>	
<p>19. Hvis ytterligere en dose skal administreres, skal en ny sprøyte brukes og preparatet rekonstitueres som beskrevet over.</p>	
<p>20. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykksløyfe over injeksjonsstedet, og hvis nødvendig settes et plaster på.</p>	