

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iblias 250 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 500 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 3000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250/500/1000/2000/3000 UI de fator VIII de coagulação humana.

- Um ml de Iblias 250 UI contém aproximadamente 100 UI (250 UI / 2,5 ml) de fator VIII de coagulação humana recombinante (DCI: octocog alfa) após reconstituição com água para preparações injetáveis.
- Um ml de Iblias 500 UI contém aproximadamente 200 UI (500 UI / 2,5 ml) de fator VIII de coagulação humana recombinante (DCI: octocog alfa) após reconstituição com água para preparações injetáveis.
- Um ml de Iblias 1000 UI contém aproximadamente 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) de fator VIII de coagulação humana recombinante (DCI: octocog alfa) após reconstituição com água para preparações injetáveis.
- Um ml de Iblias 2000 UI contém aproximadamente 400 UI (2000 UI / 5 ml) de fator VIII de coagulação humana recombinante (DCI: octocog alfa) após reconstituição com água para preparações injetáveis.
- Um ml de Iblias 3000 UI contém aproximadamente 600 UI (3000 UI / 5 ml) de fator VIII de coagulação humana recombinante (DCI: octocog alfa) após reconstituição com água para preparações injetáveis.

A potência (UI) é determinada utilizando o ensaio cromogénico da Farmacopeia Europeia.
A atividade específica de Iblias é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Octocog alfa [fator VIII de coagulação humana recombinante de comprimento total (rADN)] é uma proteína purificada que tem 2332 aminoácidos. É produzido por tecnologia do ADN recombinante em células renais de hamster recém-nascido (BHK) nas quais foi introduzido o gene do fator VIII humana. Iblias é preparado sem a adição de proteínas de origem humana ou animal no processo de cultura celular, purificação ou formulação final.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: sólido, de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Iblías pode ser utilizado em todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento em função das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal.

A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

Unidades necessárias = peso corporal (kg) x aumento desejado do fator VIII (% ou UI/dl) x valor recíproco da recuperação observada (isto é, 0,5 da recuperação de 2,0%).

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica necessária em cada caso individual.

No caso dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente. A tabela seguinte pode ser utilizada como guia para a posologia em episódios hemorrágicos e cirurgia:

Tabela 1: Guia para a posologia em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
<u>Hemorragia</u> Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade aguda estarem resolvidas
Hemorragias com risco de vida	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
<u>Cirurgia</u> <i>Pequena cirurgia</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Grande cirurgia</i>	80 - 100 (pré e pós-operatória)	Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, depois tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais em doentes adolescentes (≥ 12 anos de idade) e adultos são de 20 a 40 UI de Iblis por kg de peso corporal duas a três vezes por semana.

Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

Doentes previamente não tratados

A segurança e eficácia de Iblis em doentes previamente não tratados não foram ainda estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados.

População pediátrica

Foi realizado um estudo de segurança e eficácia em crianças com 0-12 anos de idade (ver secção 5.1); os dados disponíveis em crianças com menos de 1 ano são limitados.

As doses recomendadas para profilaxia são de 20-50 UI/kg duas vezes por semana, três vezes por semana ou em dias alternados, de acordo com as necessidades individuais. Em doentes pediátricos com mais de 12 anos de idade, as recomendações posológicas são as mesmas que para adultos.

Modo de administração

Via intravenosa.

Iblis deve ser injetado por via intravenosa durante 2 a 5 minutos, dependendo do volume total. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Iblis.

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque deve -ser implementado o tratamento médico standart para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamentomodificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII,, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente se verifica o desenvolvimento de inibidores após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de inibidores recorrentes (título baixo), após a transição de um medicamento com fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição com historial prévio de desenvolvimento de inibidores. Assim, recomenda-se a monitorização cuidada de todos os doentes quanto à ocorrência de inibidores após uma alteração de medicamento.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores de título baixo, quer estejam presentes de forma transitória ou permanente, um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

Eventos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem eventos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular naqueles com fatores de risco cardiovasculares, pode causar que um doente tenha o mesmo risco de desenvolver oclusão de um vaso ou um enfarte do miocárdio como a população não hemofílica. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter. Estas complicações não foram associadas ao medicamento propriamente dito.

Documentação

É vivamente recomendado que sempre que Iblías é administrado a um doente, se registre o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções indicadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

Teor em sódio

Dosagem de 250/500/1000 UI:

Após reconstituição, este medicamento contém 0,081 mmol de sódio por frasco para injetáveis de solução reconstituída (correspondendo a 1,86 mg por frasco para injetáveis). Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Dosagem de 2000/3000 UI:

Após reconstituição, este medicamento contém 0,156 mmol de sódio por frasco para injetáveis de solução reconstituída (correspondendo a 3,59 mg por frasco para injetáveis). Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas interações de produtos do fator VIII de coagulação humana (rADN) com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Com base na ocorrência rara da hemofilia A na mulher, não existe experiência com a utilização de fator VIII durante a gravidez. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o fator VIII. Por este motivo fator VIII só deve ser utilizado durante a gravidez se claramente indicado.

Amamentação

Desconhece-se se Iblías é excretado no leite humano. A excreção em animais não foi estudada. Por conseguinte, fator VIII só deve ser utilizado durante a amamentação se claramente indicado.

Fertilidade

Não se realizaram estudos de fertilidade em animais com Iblías e o seu efeito na fertilidade humana não foi estabelecido em ensaios clínicos controlados. Como Iblías é uma proteína de substituição do fator VIII endógeno, não são de prever efeitos adversos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Se os doentes tiverem tonturas ou outros sintomas que afectem a sua capacidade de concentração e reacção, recomenda-se que não conduzam ou utilizem máquinas até ao desaparecimento destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira) que, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos contra as proteínas de ratinho e de hamster com reações de hipersensibilidade relacionadas.

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo Iblis. Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Lista das reações adversas apresentada em tabela

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Frequência de reações adversas ao medicamento em ensaios clínicos

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	frequentes
	Inibição do fator VIII	pouco frequentes (PTPs)*
Cardiopatias	Palpitações, taquicardia sinusal	frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, desconforto abdominal, dispepsia	frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, desconforto no peito, reações no local de injeção **	frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas	frequentes
	Disgeusia	pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, erupção cutânea***, dermatite alérgica	frequentes
	Urticária	pouco frequentes

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência
Vasculopatias	Rubores	pouco frequentes

* A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente.

** inclui extravasamento no local de injeção, hematoma, dor no local da perfusão, prurido, tumefação

*** erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa

População pediátrica

Em estudos clínicos concluídos em 71 doentes pediátricos previamente tratados, verificou-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças são semelhantes às dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados sintomas de sobredosagem com fator VIII de coagulação humana recombinante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC: B02BD02

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/fator de *von Willebrand* (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Iblias não contém fator de *von Willebrand*.

Efeitos farmacodinâmicos

O tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) está prolongado em doentes com hemofilia. A determinação do aPTT é um ensaio convencional *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O tratamento com rFVIII normaliza o aPTT para valores semelhantes aos obtidos com o fator VIII derivado do plasma.

Eficácia e segurança clínicas

Controlo e prevenção de hemorragias

Foram realizados dois estudos aleatorizados, não controlados, com cruzamento, sem ocultação, multicêntricos, em adultos/adolescentes previamente tratados com hemofilia A grave (< 1%), e um estudo não controlado, sem ocultação, multicêntrico, em crianças previamente tratadas com < 12 anos com hemofilia A grave.

Foi incluído um total de 204 indivíduos no programa de ensaios clínicos, 153 indivíduos com ≥ 12 anos e 51 indivíduos com < 12 anos. Cento e quarenta (140) indivíduos foram tratados durante pelo menos 12 meses, e 55 destes indivíduos durante uma mediana de 24 meses.

Tabela 3: Consumo e taxas de sucesso global (doentes tratados apenas com profilaxia)

	Crianças mais novas (0 < 6 anos)	Crianças mais velhas (6 < 12 anos)	Adolescentes e adultos 12-65 anos			Total
			Estudo 1	Estudo 2 Posologia 2 x/semana	Estudo 2 Posologia 3 x/semana	
Participantes no estudo	25	26	62	28	31	172
Dose/injeção profilática, UI/kg PC Mediana (mín, máx)	36 UI/Kg (21; 58 UI/kg)	32 UI/Kg (22; 50 UI/kg)	31 UI/Kg (21-43 UI /kg)	30 UI/Kg (21-34 UI /kg)	37 UI/Kg (30-42 UI /kg)	32 UI/Kg (21-58 UI/kg)
ABR – todas as hemorragias (mediana, Q1,Q3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Dose/injeção para tratamento de hemorragia Mediana (mín, máx)	39 UI/Kg (21; 72 UI/Kg)	32 UI/Kg (22; 50 UI/kg)	29 UI/Kg (13; 54 UI/kg)	28 UI/Kg (19; 39 UI/kg)	31 UI/Kg (21; 49 UI/kg)	31 UI/Kg (13; 72 UI/kg)
Taxa de sucesso*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR Taxa anualizada de hemorragias

Q1 primeiro quartil; Q3 terceiro quartil

PC: Peso corporal

* Taxa de sucesso definida como % de hemorragias tratadas com sucesso com ≤ 2 perfusões

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinéticos (PK) de Iblis foi avaliado em doentes previamente tratados com hemofilia A grave após 50 UI/kg em 21 indivíduos com ≥ 18 anos, em 5 indivíduos com ≥ 12 anos e < 18 anos e em 19 indivíduos com < 12 anos de idade.

Desenvolveu-se um modelo farmacocinético (PK) populacional com base em todas as determinações disponíveis de FVIII (da amostragem farmacocinética densa e todas as amostras de recuperação) obtidas durante os 3 estudos clínicos, permitindo o cálculo dos parâmetros PK relativos aos indivíduos dos vários estudos. Assim, o número de doentes previamente tratados analisados podia ser aumentado. A tabela 4 abaixo apresenta os parâmetros PK com base no modelo farmacocinético populacional.

Tabela 4: Parâmetros PK (média geométrica [CV %]) com base no ensaio cromogénico *

Parâmetro PK	≥ 18 anos N=109	12-<18 anos N=23	6-<12 anos N=27	0-<6 anos N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (UI.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)

* Com base nas estimativas da PK populacional

** AUC calculada para uma dose de 50 UI/kg

As determinações farmacocinéticas repetidas após 6 a 12 meses de tratamento profilático com Iblias não indicaram quaisquer alterações relevantes nas características farmacocinéticas após tratamento prolongado.

Num estudo internacional que incluiu 41 laboratórios clínicos, o desempenho de Iblias em ensaios de FVIII:C foi avaliado e comparado com um produto comercializado de rFVIII de comprimento total. O FVIII:C de Iblias pode ser determinado no plasma com um ensaio de coagulação de uma etapa, assim como com um ensaio cromogénico, utilizando os métodos de rotina do laboratório.

A análise de todas as recuperações *incrementais* registadas em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação mediana de >2% (> 2 UI/dl) por UI/kg de peso corporal de Iblias. Este resultado é semelhante aos valores notificados para o fator VIII derivado do plasma humano. Não se observaram alterações relevantes durante o período de tratamento de 6-12 meses.

Tabela 5: Resultados incrementais da recuperação na Fase III

Participantes no estudo	N=115
Resultados do ensaio cromogénico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultados do ensaio de uma etapa Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade *in vitro* e toxicidade de dose repetida a curto prazo. Não foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida com uma duração superior a 5 dias, estudos de toxicidade reprodutiva e estudos de carcinogenicidade. Estudos deste tipo não são considerados significativos devido à produção de anticorpos contra a proteína heteróloga humana em animais. (Além disso, o FVIII é uma proteína intrínseca e não é conhecida por causar efeitos reprodutivos ou carcinogénicos.)

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Histidina

Glicina

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Polissorbato 80

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Apenas podem ser utilizados para reconstituição e injeção os conjuntos de perfusão fornecidos, pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humana recombinante às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses

A estabilidade física e química em uso após reconstituição foi demonstrada durante 3 horas à temperatura ambiente.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado até 25°C durante um período limitado até 12 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem exterior.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Iblias contém:

- um frasco para injetáveis contendo o pó (frasco para injetáveis de vidro transparente tipo 1 de 10 ml com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica e um selo de alumínio).
- um frasco para injetáveis com solvente (frasco para injetáveis de vidro transparente tipo 1 de 6 ml, com rolha de borracha cinzenta clorobutílica e um selo de alumínio).
- uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa descartável de 5 ml
 - 2 compressas embebidas em álcool para utilização única

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo fornecido com Iblias são incluídas instruções detalhadas para a preparação e administração.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente.

Iblias pó deve apenas ser reconstituído com o solvente (2,5 ml ou 5 ml de água para preparações injetáveis) utilizando o dispositivo de transferência com filtro estéril do frasco para injetáveis fornecido. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Após a reconstituição, a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não utilizar Iblias se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é transferida através do dispositivo de transferência com filtro do frasco para injetáveis para o interior da seringa descartável estéril (ambos fornecidos). Iblias deve ser reconstituído e administrado com os componentes (adaptador do frasco para injetáveis, frasco para injetáveis com água para preparações injetáveis, seringa descartável, dispositivo de venopunctura) fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração é efetuada utilizando o adaptador do frasco para injetáveis.

Para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a submissão de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as medidas abaixo:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização: De modo a investigar a segurança e eficácia de Iblías em doentes previamente não tratados, o Titular de Introdução no Mercado deverá submeter os resultados do estudo em curso “13400- Leopold Kids Part B”	12/2018
Estudo de eficácia pós-autorização: De modo a investigar a segurança e eficácia de do tratamento a longo prazo com Iblías, o Titular de Introdução no Mercado deverá submeter os resultados do estudo em curso “13400- Leopold Kids extension”	12/2020

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iblias 250 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 500 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 3000 UI pó e solvente para solução injetável
fator VIII de coagulação humana recombinante (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 250 UI de octocog alfa (100 UI/ml após reconstituição).
1 frasco para injetáveis: 500 UI de octocog alfa (200 UI/ml após reconstituição).
1 frasco para injetáveis: 1000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).
1 frasco para injetáveis: 2000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).
1 frasco para injetáveis: 3000 UI de octocog alfa (600 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose, histidina, glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó.
1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis.
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis
Uma embalagem com os dispositivos contendo:
- 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20 (Mix2Vial)
- 1 dispositivo de venopunctura
- 1 seringa descartável de 5 ml
- 2 compressas embebidas em álcool para utilização única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa. Para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

EXP (se conservado até 25 °C, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25 °C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Iblias 250 UI pó para solução injetável
Iblias 500 UI pó para solução injetável
Iblias 1000 UI pó para solução injetável
Iblias 2000 UI pó para solução injetável
Iblias 3000 UI pó para solução injetável
fator VIII de coagulação humana recombinante (octocog alfa)
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI (octocog alfa) (100 UI/ml após reconstituição).
500 UI (octocog alfa) (200 UI/ml após reconstituição).
1000 UI (octocog alfa) (400 UI/ml após reconstituição).
2000 UI (octocog alfa) (400 UI/ml após reconstituição).
3000 UI (octocog alfa) (600 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS COM ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml [para reconstituição das dosagens de 250/500/1000 UI]

5 ml [para reconstituição das dosagens de 2000/3000 UI]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Iblias 250 UI pó e solvente para solução injetável
Iblias 500 UI pó e solvente para solução injectável
Iblias 1000 UI pó e solvente para solução injectável
Iblias 2000 UI pó e solvente para solução injectável
Iblias 3000 UI pó e solvente para solução injectável
Fator VIII de coagulação humana recombinante (octocog alfa)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Iblias e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Iblias
3. Como utilizar Iblias
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Iblias
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iblias e para que é utilizado

Iblias é um medicamento que contém a substância ativa fator VIII de coagulação humana recombinante, também designada por octocog alfa.

Iblias é produzido por tecnologia recombinante sem adição de qualquer componente de origem humana ou animal no processo de fabrico. O Fator VIII é uma proteína que se encontra naturalmente no sangue e que ajuda o sangue a coagular.

Iblias é utilizado para o tratamento e prevenção de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Iblias

Não utilize Iblias

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 e no final da secção 2).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Não utilize Iblias se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Tome especial cuidado com Iblias e fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- sentir um aperto no peito, tiver tonturas (incluindo quando se levanta da posição de sentado ou de deitado), urticária, erupção cutânea com prurido, pieira, sensação de mal-estar ou desmaio.

Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave e súbita (uma reação anafilática) a Iblias. Nesta situação **pare imediatamente a administração do produto** e consulte um médico.

- as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais de Iblias. A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com Iblias, informe o seu médico imediatamente.
- desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII a um produto diferente. Se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca.
- necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Iblias. Pode estar em risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose) onde o cateter é inserido.

Outros medicamentos e Iblias

Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Crianças e adolescentes

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a doentes de todas as idades, adultos e crianças.

Gravidez e amamentação

Não existe experiência com a utilização de produtos de fator VIII durante a gravidez e amamentação. Dado que a hemofilia A ocorre raramente em mulheres. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Não é provável que Iblias afete a fertilidade em doentes do sexo masculino ou feminino, visto que a substância ativa ocorre naturalmente no organismo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver tonturas ou outros sintomas que afetem a sua capacidade de concentração e reação, não conduza ou utilize máquinas até ao desaparecimento destes sintomas.

Iblias contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose e, portanto, considera-se que é praticamente “isento de sódio”.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do produto cada vez que utiliza Iblias.

3. Como utilizar Iblias

O tratamento com Iblias será iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tratamento de hemorragias

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve usar para obter o nível necessário de atividade de fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá ajustar sempre a quantidade de Iblias a ser administrado e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Quanto Iblias deve utilizar e com que frequência o deve utilizar depende de muitos fatores tais como:

- o seu peso
- a gravidade da hemofilia
- o local e a gravidade da hemorragia
- a quantidade de inibidores que possa ter presentes
- o nível de fator VIII exigido.

Prevenção de hemorragias

Se está a utilizar Iblias para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, injetada duas a três vezes por semana. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaaios laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas maior deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento de substituição através da análise da coagulação.

Utilização em crianças e adolescentes

Iblias pode ser utilizado em crianças e adolescentes de todas as idades. Em crianças com menos de 12 anos de idade, podem ser necessárias doses mais elevadas ou injeções mais frequentes.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico de que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose de Iblias superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe outro produto. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações. Não aumente a dose de Iblias que utiliza para controlar as hemorragias sem confirmar com o seu médico.

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento com Iblias para a hemofilia tem de ser administrado durante toda a vida.

Como Iblias é administrado

Este medicamento destina-se apenas a injeção numa veia durante 2 a 5 minutos dependendo do volume total e o seu grau de conforto e deve ser utilizado no período de 3 horas após a reconstituição.

Como Iblias é preparado para a administração

Utilize apenas os elementos fornecidos com cada embalagem deste medicamento. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. **Efetuará a filtração utilizando o adaptador Mix2Vial.**

Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo

seu médico e use as **instruções detalhadas para a reconstituição e administração fornecidas no final deste folheto.**

Se utilizar mais Iblias do que deveria

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII de coagulação recombinante. Se utilizou mais Iblias do que deveria, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Iblias

- Administre imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não utilize** uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Iblias

Não pare de utilizar Iblias sem confirmar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações alérgicas** ou o choque anafilático (uma reacção alérgica grave afectando a tensão arterial e a respiração, pouco frequente). Se ocorrerem reacções alérgicas ou anafiláticas, **pare imediatamente a injeção/perfusão e contacte o seu médico de imediato.** Qualquer um dos seguintes sintomas **durante a injeção/perfusão** pode ser um aviso precoce de reacções alérgicas e anafiláticas:

- opressão no peito/sensação geral de mal-estar
- tonturas
- hipotensão ligeira (tensão arterial ligeiramente diminuída, que pode fazer com que sinta que vai desmaiar ao pôr-se de pé)
- náuseas

Para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, o seu medicamento poderá deixar de funcionar adequadamente e você pode apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Outros efeitos secundários possíveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores):

- aumento de volume dos gânglios linfáticos (inchaço sob a pele do pescoço, axilas ou virilhas)
- palpitações do coração (sentir que o seu coração bate fortemente, com rapidez ou irregularmente)
- batimento rápido do coração
- dor ou desconforto no estômago
- indigestão
- febre
- dor ou desconforto no peito
- reacção no local de injeção quando o medicamento é injetado (p. ex.: hemorragia sob a pele, comichão intensa, inchaço, sensação de queimadura, vermelhidão temporária)
- dores de cabeça
- tonturas

- dificuldade em adormecer
- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores):

- reações alérgicas incluindo reação alérgica súbita grave
- disgeusia (paladar estranho)
- urticária (erupção cutânea com prurido)
- rubores (vermelhidão da face)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Iblias

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar o medicamento dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Este medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C durante um período de tempo limitado de 12 meses, quando o conservar na sua embalagem exterior. Se conservar este medicamento à temperatura ambiente, ele expira após 12 meses ou ao expirar o prazo de validade se este ocorrer mais cedo.

A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Não refrigerar a solução após a reconstituição. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas.

Este medicamento destina-se a utilização única. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nos rótulos e nas embalagens exteriores, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iblias

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII de coagulação humana recombinante (octocog alfa). Cada frasco para injetáveis de Iblias contém nominalmente 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de octocog alfa.

Os **outros** componentes são sacarose, histidina, glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, polissorbato 80 (*ver final da secção 2*).

Solvente

Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Iblias e conteúdo da embalagem

Iblias é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó ou pastilha, de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente.

Com cada embalagem deste medicamento são fornecidos componentes para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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


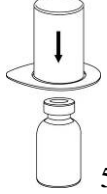




United Kingdom



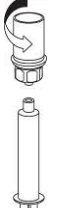
CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Instruções detalhadas para a reconstituição e administração de Iblis utilizando o adaptador Mix2Vial:

1.	Lave muito bem as mãos usando água morna e sabão.	
2.	Aqueça os frascos para injetáveis não abertos nas mãos até atingirem uma temperatura confortável (não exceder 37 °C).	
3.	Assegure-se de que as cápsulas de fecho de destacar dos frascos para injetáveis do medicamento e do solvente são retiradas e que as rolhas são tratadas com uma solução antisséptica e estão secas antes de abrir a embalagem de Mix2Vial.	
4.	Abra a embalagem de Mix2Vial descolando a tampa. Não retire o Mix2Vial da embalagem blister!	 <p>4</p>
5.	Coloque o frasco para injetáveis de solvente numa superfície limpa e plana e segure firmemente o frasco para injetáveis. Pegue no Mix2Vial juntamente com a embalagem blister e prima o espigão da extremidade do adaptador azul diretamente através da rolha do frasco para injetáveis de solvente.	 <p>5</p>
6.	Retire cuidadosamente a embalagem blister do conjunto do Mix2Vial segurando o rebordo e puxando-a verticalmente para cima. Certifique-se de que puxa apenas a embalagem blister e não o conjunto do Mix2Vial.	 <p>6</p>
7.	Coloque o frasco para injetáveis de medicamento numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis de solvente com o conjunto do Mix2Vial ligado e prima o espigão da extremidade do adaptador transparente diretamente através da rolha do frasco para injetáveis de solvente. O solvente flui automaticamente para o frasco para injetáveis de medicamento.	 <p>7</p>
8.	Com uma mão segure no lado do medicamento do conjunto do Mix2Vial e com a outra mão segure o lado do solvente e desenrosque cuidadosamente o conjunto no sentido anti-horário para o separar em duas peças. Elimine o frasco para injetáveis do solvente mantendo o adaptador azul do Mix2Vial introduzido.	 <p>8</p>
9.	Rode cuidadosamente o frasco para injetáveis do medicamento com o adaptador transparente preso até a substância estar completamente dissolvida. Não agite. Inspeção visualmente quanto à presença de partículas e de descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que estejam turvas.	 <p>9</p>

<p>10. Introduza ar numa seringa estéril, vazia. Mantendo o frasco para injetáveis do medicamento na vertical, prenda a seringa ao adaptador Luer Lock do Mix2Vial enroscando no sentido horário. Injete o ar no frasco para injetáveis de medicamento.</p>	 <p>10</p>
<p>11. Ao mesmo tempo que mantém o êmbolo da seringa premido, vire o sistema de cima para baixo e, puxando lentamente o êmbolo, extraia a solução introduzindo-a na seringa.</p>	 <p>11</p>
<p>12. Agora que a solução foi transferida para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e desprenda o adaptador transparente do Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido anti-horário. Segure a seringa mantendo-a na vertical e prima o êmbolo até todo o ar ser expulso da seringa.</p>	 <p>12</p>
<p>13. Coloque um torniquete no seu braço.</p>	
<p>14. Determine o ponto de injeção e limpe a pele com uma compressa embebida em álcool.</p>	
<p>15. Puncione a veia e prenda o dispositivo de venopunctura com um adesivo.</p>	
<p>16. Deixe o sangue fluir para a extremidade aberta do dispositivo de venopunctura e depois introduza a seringa com a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.</p>	
<p>17. Retire o torniquete.</p>	
<p>18. Injete a solução numa veia durante 2 a 5 minutos, observando atentamente a posição da agulha. A velocidade da administração deve basear-se no seu conforto, mas não deve ser mais rápido do que 2 ml por minuto.</p>	
<p>19. Se for necessário administrar uma dose adicional, utilize uma nova seringa com o medicamento reconstituído como se descreve acima</p>	
<p>20. Se não for necessária uma dose adicional, retire o dispositivo de venopunctura e a seringa. Coloque uma compressa sobre o local de injeção no seu braço estendido, premindo firmemente durante aproximadamente 2 minutos. Finalmente, aplique um penso no local de injeção sem exercer muita pressão e verifique se é necessário um adesivo.</p>	

Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O tratamento da hemofilia congénita baseia-se atualmente na terapia de substituição profilática ou quando necessária com fator de coagulação VIII (FVIII). Geralmente, a terapia de substituição do FVIII pode ser categorizada em duas classes amplas de medicamentos: FVIII derivado do plasma (FVIII_{dp}) e recombinante (FVIII_r). Está autorizada na União Europeia a utilização de uma vasta gama de medicamentos individuais com FVIII_{dp} e FVIII_r.

Uma importante complicação da terapia com FVIII é a ocorrência de aloanticorpos IgG (inibidores) que neutralizam a atividade do FVIII, causando perda de controlo hemorrágico. O tratamento de doentes que desenvolveram inibidores exige uma gestão individual cuidadosa e pode ser resistente à terapia.

O tratamento tanto com FVIII_{dp} como com FVIII_r pode levar ao desenvolvimento de inibidores (testados com o método de Nijmegen do ensaio Bethesda e definidos como $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) para um inibidor de «baixo título» e >5 UB para um inibidor de «título elevado»).

A ocorrência de desenvolvimento de inibidores em doentes com hemofilia A que se encontram a receber medicamentos com FVIII verifica-se principalmente em doentes sem tratamento prévio (DSTP) ou doentes minimamente tratados (DMT) que ainda estão nos primeiros 50 dias de exposição (DE) ao tratamento. É menos provável a ocorrência de inibidores em doentes previamente tratados (DPT).

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de inibidores podem ser agrupados em fatores relacionados com o doente e com o tratamento:

- Os fatores de risco relacionados com o doente incluem o tipo de mutação do gene F8, a gravidade da hemofilia, a etnia, os antecedentes familiares de desenvolvimento de inibidores e, possivelmente, a constituição HLA-DR (antigénio leucocitário humano/relacionado com o antigénio D).
- Os fatores relacionados com o tratamento incluem a intensidade da exposição, o número de dias de exposição (DE), o tratamento quando necessário impõe um maior risco do que a profilaxia, em especial no contexto de sinais de perigo tais como traumatismo ou cirurgia, e uma idade jovem na altura do primeiro tratamento implica um maior risco.

A questão de se existem ou não diferenças significativas no risco de desenvolvimento de inibidores entre os diferentes tipos de medicamento de substituição do FVIII permanece uma área de incerteza. São biologicamente plausíveis diferenças entre os medicamentos de cada classe de FVIII e, conseqüentemente, riscos diferenciais entre os medicamentos individuais. A classe de FVIII_{dp} consiste em medicamentos com ou sem Fator de Von Willebrand (FVW) e os que têm FVW contêm uma diversidade de níveis de FVW. Alguns estudos experimentais sugeriram um papel para o FVW na proteção dos epítomos de FVIII de serem reconhecidos pelas células apresentadoras de antigénios, reduzindo desse modo a imunogenicidade. No entanto, isto permanece teórico. O FVW não se encontra presente no FVIII_r, mas há uma heterogeneidade significativa dentro da classe de FVIII_r, nomeadamente devido aos diferentes processos de fabrico utilizados, com uma vasta gama de medicamentos de diferentes fabricantes a ser produzida ao longo dos últimos 20 anos. Estes diferentes processos de fabrico (incluindo as diferentes linhas celulares utilizadas para produzir os medicamentos com FVIII) podem, em teoria, conduzir a imunogenicidade diferencial.

Em maio de 2016, foi publicado no *New England Journal of Medicine*¹ um ensaio aleatorizado, controlado e sem ocultação destinado a determinar a incidência de inibidores entre as duas classes (medicamentos com FVIII_{dp} vs. FVIII_r). Esse ensaio, conhecido como o estudo SIPPET («Survey of

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)

Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers» [Estudo de inibidores em crianças pequenas expostas a produtos derivados do plasma]), foi realizado para avaliar o risco relativo de inibidores em doentes tratados com FVIIIIdp em comparação com FVIIIr. O estudo verificou que os doentes tratados com medicamentos com FVIIIr tinham uma incidência 87% maior de todos os inibidores do que os tratados com FVIIIIdp (que continha FVW) (*hazard ratio*: 1,87; IC 95%: 1,17 a 2,96).

Em 6 de julho de 2016, o Paul-Ehrlich-Institut na Alemanha iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o potencial impacto dos resultados do estudo SIPPET nas autorizações de introdução no mercado dos medicamentos com FVIII relevantes e que emitisse uma recomendação sobre se as mesmas devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se devem ser implementadas eventuais medidas de minimização do risco. A consulta centra-se no risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP.

Na sequência da publicação recente do estudo SIPPET, foi pedido aos titulares das AIM que avaliassem o potencial impacto dos resultados deste estudo e de outros dados de segurança relevantes no desenvolvimento de inibidores em DSTP na AIM dos seus medicamentos com FVIII, incluindo uma consideração sobre as medidas de minimização do risco.

Os autores principais do estudo SIPPET foram também convidados a responderem a uma lista de perguntas respeitantes aos métodos e resultados do estudo, e a apresentarem as suas conclusões na reunião plenária do PRAC de fevereiro de 2017. As informações submetidas pelos autores principais do estudo SIPPET durante o período de consulta foram também tidas em consideração pelo PRAC para chegar à sua conclusão.

Discussão clínica

Estudos observacionais publicados

As respostas dos titulares das AIM remeteram para uma variedade de estudos observacionais publicados (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, entre outros) que procuraram avaliar quaisquer riscos diferenciais de desenvolvimento de inibidores entre as classes de FVIIIIdp e FVIIIr, bem como qualquer risco diferencial de desenvolvimento de inibidores entre medicamentos da classe de FVIIIr.

Estes estudos forneceram diferentes resultados e sofrem das limitações dos estudos observacionais e, em particular, de possível viés de seleção. O risco de desenvolvimento de inibidores é multifatorial (além de qualquer suposto risco específico do medicamento) e estes estudos nem sempre foram capazes de recolher informações sobre as covariáveis relevantes e de ajustar as análises em conformidade; o confundimento residual é inevitavelmente uma incerteza significativa. Além disso, ao longo do tempo, houve alterações no processo de fabrico de medicamentos individuais e alterações nos regimes de tratamento entre centros, pelo que nem sempre são possíveis comparações numa base semelhante entre medicamentos. Estes fatores tornam desafiante o controlo dos estudos em causa e a interpretação dos resultados.

O estudo CANAL² não encontrou indícios de uma diferença entre classes, incluindo medicamentos com FVIIIIdp com quantidades consideráveis de fator de von Willebrand; para os inibidores «clínicamente relevantes» a *hazard ratio* ajustada foi de 0,7 (IC 95%: 0,4-1,1) e para os inibidores de título elevado (≥ 5 UB) foi de 0,8 (IC 95%: 0,4-1,3).

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

O estudo RODIN/Pednet³ também não encontrou indícios de uma diferença entre classes no risco de inibidores entre todos os FVIII_{dp} vs. todos os FVIII_r; para os inibidores «cl clinicamente relevantes» a *hazard ratio* ajustada foi de 0,96 (IC 95%: 0,62-1,49) e para os inibidores de título elevado (≥5 UB) foi de 0,95 (IC 95%: 0,56-1,61). No entanto, o estudo encontrou indícios de um risco aumentado de inibidores (todos e de título elevado) para o FVIII_r de 2.^a geração octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) em comparação com o FVIII_r de 3.^a geração octocog alfa (unicamente com base em dados relativos ao Advate).

À semelhança do estudo RODIN/Pednet, o estudo UKHCDO verificou um risco aumentado significativo de inibidores (todos e de título elevado) para o Kogenate FS/Helixate NexGen (FVIII_r de 2.^a geração) em comparação com o Advate (FVIII_r de 3.^a geração), embora este risco se tenha tornado não significativo quando os doentes do Reino Unido (também incluídos no estudo RODIN/Pednet) foram excluídos. Verificaram-se também indícios de um risco aumentado com o Refacto AF (outro FVIII_r de 3.^a geração) vs. Advate, mas apenas para o desenvolvimento de todos os inibidores. Tal como o estudo UKHCDO, o estudo FranceCoag também não verificou nenhum risco aumentado estatisticamente significativo para qualquer medicamento com FVIII_r vs. Advate quando os doentes franceses (também no estudo RODIN/Pednet) foram excluídos.

Antes da presente consulta, foi observado que o PRAC já tinha considerado as implicações dos estudos RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag para as autorizações de introdução no mercado na UE relativas aos medicamentos com FVIII. Em 2013, o PRAC tinha concluído que os resultados do estudo RODIN/Pednet não eram suficientemente robustos para apoiar uma conclusão de que o Kogenate FS/Helixate NexGen estava associado a um risco aumentado de desenvolver inibidores do fator VIII, em comparação com outros medicamentos. Em 2016, o PRAC tinha considerado os resultados da meta-análise dos três estudos (estudos RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) e, mais uma vez, tinha concluído que os dados disponíveis não confirmavam que o Kogenate Bayer/Helixate NexGen estava associado a um risco aumentado de inibidores do fator VIII, em comparação com outros medicamentos com fator VIII recombinante em DSTP.

Estudos promovidos pelos titulares das AIM

Os titulares das AIM forneceram uma análise do desenvolvimento de inibidores de baixo e elevado título em DSTP com hemofilia A grave (FVIII <1%) de todos os ensaios clínicos e estudos observacionais realizados com os seus medicamentos, juntamente com uma discussão crítica acerca das limitações desses estudos.

Os dados provinham de uma gama muito vasta de estudos heterogéneos entre medicamentos e ao longo do tempo. Muitos desses estudos eram pequenos e não concebidos especificamente para avaliar o risco de inibidores em DSTP com hemofilia A grave. Os estudos eram essencialmente de um único braço e não fornecem dados para efetuar uma análise comparativa (entre FVIII_{dp} e FVIII_r como uma comparação entre classes ou dentro da classe de FVIII_r). No entanto, as estimativas gerais das taxas de inibidores destes estudos para os medicamentos individuais encontram-se largamente em linha com os resultados de grandes estudos observacionais.

Nos estudos de maiores dimensões e mais relevantes para os medicamentos com FVIII_{dp}, as taxas de inibidores observadas (frequentemente não referido se de elevado ou baixo título) variaram de 3,5 a 33%, com a maioria à volta de 10-25%. Contudo, em muitos casos foi disponibilizada pouca informação sobre os métodos, as populações de doentes e a natureza dos inibidores para avaliar a informação no contexto dos dados publicados mais recentemente. Para a maioria dos medicamentos com FVIII_r, estão disponíveis informações mais recentes e mais relevante de ensaios clínicos em DSTP. As taxas de inibidores nestes estudos variam de 15 a 38% para todos os inibidores e de 9 a 22,6% para os inibidores de título elevado; ou seja, dentro da gama de «muito frequentes».

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>

O PRAC também considerou os resultados intercalares submetidos pelos titulares das AIM dos estudos em curso da CSL (CRD019_5001) e da Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B).

Além disso, o PRAC examinou ensaios clínicos e a literatura científica relativamente a inibidores *de novo* em DPT. A análise demonstrou que a frequência de desenvolvimento de inibidores é muito inferior nos DPT em comparação com os DSTP. Os dados disponíveis mostraram que em muitos estudos, incluindo o registo EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), a frequência poderá ser classificada como «pouco frequente».

Estudo SIPPET

O estudo SIPPET foi um ensaio multinacional, multicêntrico, aleatorizado e sem ocultação que investigou a incidência de aloanticorpos neutralizantes em doentes com hemofilia A congénita grave (concentração de FVIII no plasma <1%) com o uso de concentrados de FVIIIIdp ou FVIIIr. Os doentes elegíveis (<6 anos, sexo masculino, hemofilia A grave, sem tratamento prévio com qualquer concentrado de FVIII ou apenas com tratamento mínimo com componentes sanguíneos) foram incluídos a partir de 42 locais. Os resultados primários e secundários avaliados no estudo foram a incidência de todos os inibidores ($\geq 0,4$ UB/ml) e a incidência de inibidores de título elevado (≥ 5 UB/ml), respetivamente.

Desenvolveram-se inibidores em 76 doentes, 50 dos quais tinham inibidores de título elevado (≥ 5 UB). Desenvolveram-se inibidores em 29 dos 125 doentes tratados com FVIIIIdp (20 doentes tinham inibidores de título elevado) e em 47 dos 126 doentes tratados com FVIIIr (30 doentes tinham inibidores de título elevado). A incidência cumulativa de todos os inibidores foi de 26,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 18,4 a 35,2) com FVIIIIdp e de 44,5% (IC 95%: 34,7 a 54,3) com FVIIIr; a incidência cumulativa de inibidores de título elevado foi de 18,6% (IC 95%: 11,2 a 26,0) e 28,4% (IC 95%: 19,6 a 37,2), respetivamente. Em modelos de regressão de Cox para o *endpoint* primário de todos os inibidores, o FVIIIr foi associado a uma incidência 87% superior à do FVIIIIdp (*hazard ratio*: 1,87; IC 95%: 1,17 a 2,96). Esta associação foi observada de modo consistente numa análise multivariada. Para os inibidores de título elevado, a *hazard ratio* foi de 1,69 (IC 95%: 0,96 a 2,98).

Reunião ad hoc do grupo de peritos

O PRAC considerou as opiniões expressas pelos peritos durante uma reunião *ad hoc*. O grupo de peritos entendeu que as fontes de dados disponíveis relevantes foram consideradas. O grupo de peritos sugeriu que são necessários mais dados para estabelecer se existem diferenças clinicamente relevantes na frequência de desenvolvimento de inibidores entre os diferentes medicamentos com fator VIII e que, em princípio, esses dados devem ser recolhidos separadamente para os medicamentos individuais, pois o grau de imunogenicidade será difícil de generalizar entre as classes de medicamentos (ou seja, recombinantes vs. derivados do plasma).

Os peritos também concordaram que o grau de imunogenicidade dos diferentes medicamentos foi adequadamente descrito de forma global com as alterações ao RCM propostas pelo PRAC, que realçam a relevância clínica do desenvolvimento de inibidores (em particular, os inibidores de baixo título comparados com os de título elevado), bem como a frequência de «muito frequentes» em DSTP e de «pouco frequentes» em DPT. Os peritos também sugeriram estudos que poderão

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

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

caracterizar melhor as propriedades imunogénicas dos medicamentos com fator VIII (p. ex. estudos mecanísticos e observacionais).

Discussão

O PRAC considerou que, enquanto ensaio aleatorizado prospetivo, o estudo SIPPET evitou muitas das limitações de desenho dos estudos observacionais e baseados em registos efetuados até agora para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP. Contudo, o PRAC considera que existem incertezas no que respeita aos resultados do estudo SIPPET que impedem a conclusão de que existe um maior risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP tratados com medicamentos com FVIIIr do que com medicamentos com FVIII dp estudados neste ensaio clínico, como detalhado em seguida:

- A análise do SIPPET não permite retirar conclusões específicas dos medicamentos, pois está relacionada apenas com um pequeno número de medicamentos com FVIII. O estudo não foi concebido e não teve poder estatístico para gerar dados específicos dos medicamentos suficientes e, por conseguinte, para retirar quaisquer conclusões sobre o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais. Especificamente, apenas 13 doentes (10% do braço de FVIII) receberam um medicamento com FVIIIr de terceira geração. Contudo, apesar da falta de dados robustos para sustentar riscos diferenciais entre os medicamentos com FVIIIr, não é possível excluir a existência de riscos diferenciais, pois trata-se de uma classe de medicamentos heterogénea com diferenças na composição e nas formulações. Por conseguinte, existe um elevado grau de incerteza quanto à extrapolação dos resultados do SIPPET para toda a classe de FVIIIr, em particular para os medicamentos com FVIIIr mais recentemente autorizados que não foram incluídos no ensaio SIPPET.
- O estudo SIPPET tem limitações metodológicas, com especial incerteza relativamente a se o processo de aleatorização (dimensão dos blocos de 2) poderá ter introduzido um viés de seleção no estudo.
- Também se verificaram desvios em relação ao protocolo final e ao plano de análise estatística. As preocupações estatísticas incluem o facto de não ter sido publicada nenhuma análise primária pré-especificada e o facto de o estudo ter sido interrompido precocemente após a publicação do estudo RODIN, que indicava que o Kogenate FS poderia estar associado a um risco aumentado de formação de inibidores. Embora isto não pudesse ter sido evitado, o término precoce de um ensaio sem ocultação levanta a possibilidade de viés do investigador e de inflação da probabilidade de detetar um efeito que não está presente.
- Os regimes de tratamento na UE são diferentes dos do estudo SIPPET. Por conseguinte, é questionada a relevância para a prática clínica na UE (e, como tal, para os medicamentos sujeitos a este procedimento). Não é certo se os resultados do SIPPET podem ser extrapolados para o risco de inibidores em DSTP na prática clínica atual na UE, pois a modalidade e a intensidade de tratamento foram sugeridas como fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores em estudos anteriores. É importante notar que os RCM na UE não incluem a profilaxia modificada (tal como definida no estudo SIPPET) como posologia autorizada e não é claro o impacto do desequilíbrio aparente na modalidade de tratamento de outras associações não especificadas nos resultados do SIPPET. Por conseguinte, permanece incerto se o mesmo risco diferencial de desenvolvimento de inibidores observado no estudo SIPPET será visível em populações de doentes tratadas em cuidados de rotina noutros países onde a modalidade de tratamento (ou seja, profilaxia primária) seja diferente da do estudo. Os pontos adicionais de esclarecimento fornecidos pelos autores do SIPPET não resolvem completamente esta incerteza.

Tendo considerado os resultados supracitados do SIPPET, a literatura publicada e todas as informações submetidas pelos titulares das AIM, bem como as opiniões expressas pelos peritos na reunião *ad hoc* de peritos, o PRAC concluiu que:

- O desenvolvimento de inibidores é um risco identificado dos medicamentos com FVIII_{dp} e com FVIII_r. Embora os estudos clínicos de alguns medicamentos individuais tenham identificado números limitados de casos de desenvolvimento de inibidores, estes tendem a ser estudos pequenos com limitações metodológicas ou estudos não adequadamente concebidos para avaliar este risco.
- Os medicamentos com FVIII são heterogêneos e não é possível excluir a plausibilidade de diferentes taxas de desenvolvimento de inibidores entre os medicamentos individuais.
- Estudos individuais identificaram uma vasta gama de desenvolvimento de inibidores entre os vários medicamentos, mas a comparabilidade direta dos resultados dos estudos é questionável devido à diversidade de métodos de estudo e de populações de doentes ao longo do tempo.
- O estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para medicamentos (incluindo os medicamentos mais recentemente autorizados) que não estão incluídos nesses estudos.
- Por fim, o PRAC observou que, até à data, a maioria dos estudos que avaliaram um risco diferencial de desenvolvimento de inibidores entre classes de medicamentos com FVIII sofre de uma variedade de potenciais limitações metodológicas e que, com base nos dados disponíveis considerados, não existem provas claras e consistentes para sugerir diferenças no risco relativo entre classes de medicamentos com FVIII. Especificamente, os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIII_r e FVIII_{dp}.

Face ao acima exposto, o PRAC recomendou as seguintes atualizações das secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM, bem como das secções 2 e 4 do Folheto Informativo para os medicamentos com FVIII indicados para o tratamento e a profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):

- A secção 4.4 do RCM deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre a importância clínica de monitorizar os doentes relativamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII (em especial, uma advertência acerca das consequências clínicas dos inibidores de baixo título em comparação com os de título elevado).
- No que respeita às secções 4.8 e 5.1 do RCM, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, essas afirmações devem ser retiradas. Os dados disponíveis apoiam uma frequência de desenvolvimento de inibidores do FVIII de «muito frequente» e «pouco frequente», respetivamente para os DSTP e os DPT, pelo que o PRAC recomenda que os RCM sejam alinhados com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos. Relativamente aos medicamentos para os quais a secção 4.2 contém a seguinte afirmação para os DSTP: «<Doentes sem tratamento prévio. A segurança e eficácia de {Nome (de fantasia)} em

doentes sem tratamento prévio não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. >», a frequência supra para os DSTP não deve ser implementada. Em relação à secção 5.1, qualquer referência a estudos de desenvolvimento de inibidores em DSTP e DPT deve ser eliminada, a menos que os estudos tenham sido realizados em conformidade com um Plano de Investigação Pediátrica ou forneçam provas robustas de uma frequência de inibidores nos DSTP que seja inferior a «*muito frequente*» ou, para os DPT, que seja diferente de «*pouco frequente*» (como estabelecido nos anexos do relatório de avaliação do PRAC).

Na sequência da avaliação da totalidade das respostas submetidas pelo titular da AIM do susoctocog alfa (Obizur), o PRAC entende que o resultado deste procedimento de consulta no âmbito do artigo 31.º não se aplica a este medicamento, tendo em conta a indicação de Obizur (hemofilia A adquirida devido a anticorpos inibitórios contra o FVIII endógeno) e a diferente população-alvo.

Relação benefício-risco

Com base nos dados atuais do estudo SIPPET, bem como nos dados dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM e nas opiniões expressas pelos peritos da reunião *ad hoc* de peritos, o PRAC concordou que os dados atuais não fornecem provas claras e consistentes de quaisquer diferenças estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre os medicamentos com FVIIIr e FVIII dp. Não é possível retirar nenhuma conclusão sobre qualquer papel do FVW na proteção contra o desenvolvimento de inibidores.

Dado que se trata de medicamentos heterogéneos, isto não exclui que os medicamentos individuais sejam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores em estudos futuros ou em curso de DSTP.

Estudos individuais identificaram uma vasta gama de frequência de inibidores em DSTP entre os vários medicamentos e o estudo SIPPET não foi concebido para diferenciar entre medicamentos individuais em cada classe. Devido aos métodos de estudo e populações de doentes muito diferentes que foram estudadas ao longo do tempo e aos resultados inconsistentes entre os estudos, o PRAC verificou que a totalidade dos dados não corrobora uma conclusão de que os medicamentos com fator VIII recombinante, enquanto classe, impõem um maior risco de desenvolvimento de inibidores do que a classe derivada do plasma.

Além disso, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente na sua informação do medicamento uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, com a frequência de «*muito frequente*» e «*pouco frequente*» respetivamente para os DSTP e os DPT, o PRAC recomenda que os RCM sejam alinhados com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos com FVIII indicados para o tratamento e a profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acordadas (secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM).

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC durante a reunião do PRAC de maio de 2017, o titular da AIM (LFB Biomedicaments) expressou o seu desacordo com a recomendação inicial do PRAC.

Tendo em consideração os fundamentos detalhados fornecidos pelo titular da AIM, o PRAC efetuou uma nova avaliação dos dados disponíveis no contexto do reexame.

Discussão do PRAC relativamente aos fundamentos para o reexame

O estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para medicamentos (incluindo os medicamentos mais recentemente autorizados) que não estão incluídos nesses estudos. Os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIIIr e FVIII dp.

Globalmente, o PRAC mantém as suas conclusões de que a secção 4.8 do RCM deve refletir informações harmonizadas sobre a frequência para medicamentos com FVIII em DSTP e DPT, a menos que seja demonstrado outro intervalo de frequências para um medicamento específico através de estudos clínicos robustos cujos resultados devem ser resumidos na secção 5.1.

Consulta de peritos

O PRAC consultou uma reunião *ad hoc* de peritos acerca de alguns dos aspetos que fizeram parte dos fundamentos detalhados submetidos pela LFB Biomedicaments.

Globalmente, o grupo de peritos apoiou as conclusões iniciais do PRAC e concordou que a informação do medicamento proposta fornece um nível adequado de informação para comunicar apropriadamente aos prescritores e aos doentes o risco de desenvolvimento de inibidores. Não foi recomendada nenhuma comunicação adicional sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores, para além da informação do medicamento, nem nenhuma medida adicional de minimização do risco.

O grupo também acordou que não devem ser incluídos no RCM dados específicos sobre a frequência de inibidores para cada medicamento, pois os estudos disponíveis não têm um poder estatístico adequado para retirar conclusões precisas sobre a frequência absoluta para cada medicamento ou acerca da frequência relativa dos inibidores entre os medicamentos.

Os peritos realçaram que a colaboração entre o meio académico, a indústria e os reguladores deve ser encorajada para recolher dados harmonizados através de registos.

Conclusões do PRAC

Em conclusão, após a avaliação inicial e o procedimento de reexame, o PRAC mantém a sua conclusão de que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento (secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM).

O PRAC adotou uma recomendação em 1 de setembro de 2017 que foi em seguida examinada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativamente aos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante (ver Anexo I e Anexo A).
- O PRAC considerou a totalidade dos dados submetidos no que respeita ao risco de desenvolvimento de inibidores para as classes de medicamentos com FVIII recombinante ou derivado do plasma, em doentes sem tratamento prévio (DSTP). Isto incluiu a literatura publicada (estudo SIPPET⁶), dados gerados em ensaios clínicos individuais e uma variedade de estudos observacionais submetidos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, incluindo os dados gerados em grandes estudos multicêntricos de coorte, dados submetidos pelas autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros da UE, bem como respostas fornecidas pelos autores do estudo SIPPET. O PRAC também considerou os fundamentos submetidos pela LFB Biomedicaments como base para o seu pedido de reexame da recomendação do PRAC e as opiniões de duas reuniões de peritos realizadas em 22 de fevereiro e 3 de agosto de 2017.
- O PRAC observou que o estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número total limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para os medicamentos que não estão incluídos nesses estudos.
- O PRAC também considerou que os estudos realizados até à data sofrem de uma variedade de limitações metodológicas e que, em última análise, não existem provas claras e consistentes para sugerir diferenças nos riscos relativos entre classes de medicamentos com FVIII com base nos dados disponíveis. Especificamente, os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIIIr e FVIII dp. Dado que se trata de medicamentos heterogêneos, isto não exclui que os medicamentos individuais sejam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores em estudos futuros ou em curso de DSTP.
- O PRAC observou que a eficácia e a segurança dos medicamentos com fator VIII como indicados no tratamento e na profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A foram estabelecidas. Com base nos dados disponíveis, o PRAC considerou que eram necessárias atualizações dos RCM para os medicamentos com FVIII: a secção 4.4 deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre a importância clínica de monitorizar os doentes relativamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII. No que respeita às secções 4.8 e 5.1, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Os resultados de estudos clínicos não suficientemente robustos (p. ex. que sofrem de limitações metodológicas) não devem ser refletidos na informação do medicamento para os medicamentos com FVIII. O PRAC recomendou alterações à informação do medicamento em conformidade. Além disso,

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

uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, com a frequência de «muito frequente» e «pouco frequente» respectivamente para os DSTP e os DPT, o PRAC recomendou que a informação do medicamento desses medicamentos seja alinhada com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante permanece favorável e recomendou alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.