

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iblias 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține factor VIII uman de coagulare 250/500/1000/2000/3000 UI.

- Un ml de Iblias 250 UI conține factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 100 UI (250 UI / 2,5 ml) după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de Iblias 500 UI conține factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 200 UI (500 UI / 2,5 ml) după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de Iblias 1000 UI conține factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de Iblias 2000 UI conține factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 400 UI (2000 UI / 5 ml) după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de Iblias 3000 UI conține factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 600 UI (3000 UI / 5 ml) după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile.

Potența (UI) este determinată utilizând testul cromogenic din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a Iblias este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant cu lungime completă (ADNr)) este o proteină purificată care conține 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnologia ADN recombinant din celule renale de pui de hamster (BHK), conținând gena factorului VIII uman. Iblias este preparat fără adăugarea de proteine derivate de la om sau de la animale în timpul procesului culturii de celule, purificării sau al formulării finale.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: solidă, de culoare albă spre ușor gălbuie.

Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție limpede

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Iblis poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și mărimea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală), fie în Unități Internaționale (raportată la un Standard Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII pe kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală.

Doza necesară se determină pe baza următoarei formule:

Unități necesare = greutatea (kg) x creșterea dorită a factorului VIII (% sau UI/dL) x valoarea reciprocă a recuperării observate (de exemplu 0,5 pentru o recuperare de 2,0%)

Doza administrată și frecvența administrării trebuie să fie întotdeauna adaptate în funcție de eficacitatea clinică necesară fiecărui caz individual.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea precizată (în % din normal) în perioada corespunzătoare. Tabelul următor poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și intervențiile chirurgicale:

Tabelul 1: Ghid de stabilire a dozelor în episoadele hemoragice și intervențiile chirurgicale

Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale	Valoarea necesară a factorului VIII (%) (UI/dL)	Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)
<u>Hemoragie</u> Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12 - 24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12 - 24 de ore timp de cel puțin 3 - 4 zile, până la rezoluția durerii și a invalidității acute.
Hemoragii potențial letale	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8 - 24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<u>Proceduri chirurgicale</u> Proceduri chirurgicale minore inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
Proceduri chirurgicale majore	80 - 100 (preoperator și postoperator)	Se repetă perfuzia la fiecare 8 - 24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi tratament timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dL).

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale pentru pacienți adolescenți (vârsta ≥ 12 ani) și adulți de 20 până la 40 UI de Iblis pe kg de 2 până la 3 ori pe săptămână.

În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de administrare a dozelor mai scurte sau doze mai mari.

Pacienți netratați anterior

Siguranța și eficacitatea Iblis la pacienți netratați anterior nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate.

Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu clinic privind siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta cuprinsă în intervalul 0-12 ani (vezi pct. 5.1): datele disponibile pentru copiii cu vârsta sub 1 an sunt limitate.

Dozele profilactice recomandate sunt de 20-50 UI/kg administrate de 2 (două) ori pe săptămână, de 3 (trei) ori pe săptămână sau o dată la 2 zile, în funcție de nevoile individuale. Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru adulți.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Iblis trebuie injectat intravenos pe o durată de 2 până la 5 minute, în funcție de volumul total. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu Iblias.

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, respirație șuierătoare, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (UB) / ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții ar trebui să fie evaluați pentru factorii de risc cardiac.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboza la locul cateterului. Aceste complicații nu au fost asociate cu produsul în sine.

Înregistrare

Se recomandă ferm ca la administrare de Iblis la un pacient, să se înregistreze numele și numărul de serie al medicamentului, pentru a putea face legătura între pacient și seria medicamentului administrat.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

Conținutul în sodiu

Pentru concentrațiile de 250/500/1000 UI:

După reconstituire, acest medicament conține sodiu 0,081 mmol pe flacon de soluție reconstituită (corespunzător la 1,86 mg pe flacon). Acest medicament conține < 1 mmol (23 mg) sodiu pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru concentrațiile de 2000/3000 UI:

După reconstituire, acest medicament conține sodiu 0,156 mmol pe flacon de soluție reconstituită (corespunzător la 3,59 mg pe flacon). Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) sodiu pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni ale produselor pe bază de factor VIII uman de coagulare (ADNr) cu alte medicamente.

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii. Nu s-au efectuat studii cu factor VIII la animale, privind funcția de reproducere.

Din acest motiv, factorul VIII va fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă este strict necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Iblis se excretă în laptele uman. Excretarea la animale nu a fost studiată. Prin urmare, factorul VIII trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă este strict necesar.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu Iblis, privind fertilitatea la animale, iar efectul acestuia asupra fertilității la om nu a fost stabilit în cadrul unor studii clinice controlate. Deoarece Iblis este o proteină de substituție a factorului VIII endogen, nu se preconizează existența unor efecte adverse asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dacă pacienții manifestă amețeală sau alte simptome care le afectează capacitatea de concentrare și reacție, se recomandă să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până la remiterea reacției.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare) au fost observate și în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Se pot dezvolta anticorpi la proteinele de șoarece și de hamster, cu apariția reacțiilor de hipersensibilitate asociate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilia A tratați cu factor VIII, inclusiv cu Iblis. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați). Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la medicament în studiile clinice

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie	frecvente
	Inhibare a factorului VIII	mai puțin frecvente (PTA)*
Tulburări cardiace	Palpitații, tahicardie sinusală	frecvente
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală, disconfort abdominal, dispepsie	frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, disconfort toracic, reacții la nivelul locului de injectare**	frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeală	frecvente
	Disgeuzie	mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Insomnie	frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție cutanată tranzitorie***, dermatită alergică	frecvente
	Urticarie	mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	mai puțin frecvente

* Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilia A severă. PTA = pacienți tratați anterior.

** include extravazare, hematom, durere la nivelul locului de injectare, prurit, umflare

***erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată pruriginoasă

Copii și adolescenți

În studiile clinice finalizate, efectuate la 71 pacienți copii și adolescenți tratați anterior, s-a constatat că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele de la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin **intermediul sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj pentru factorul VIII uman de coagulare recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatiche ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și la o corectare a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

Iblias nu conține factor von Willebrand.

Efecte farmacodinamice

Timpul parțial de tromboplastină activată (aPTT) este prelungit la persoanele cu hemofilie. Determinarea aPTT reprezintă o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. Tratamentul cu FVIIIr normalizează aPTT în mod similar cu cel obținut după tratamentul cu factor VIII derivat din plasmă.

Eficacitate și siguranță clinică

Controlul și prevenirea sângerărilor

Au fost efectuate două studii clinice multicentrice, în regim deschis, încrucișate, necontrolate, randomizate, la adulți/adolescenți cu hemofilia A severă (< 1%) tratați anterior și un studiu clinic multicentric, în regim deschis, necontrolat, la copii cu vârsta < 12 ani cu hemofilia A severă, tratați anterior.

În programul de studii clinice au fost incluși în total 204 subiecți, dintre care 153 subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și 51 subiecți cu vârsta < 12 ani. 140 subiecți au fost tratați timp de cel puțin 12 luni, iar 55 dintre acești subiecți au fost tratați un timp median de 24 luni.

Tabelul 3: Consum și ratele globale de succes (pacienți tratați numai în scop profilactic)

	Copii mai mici (0 < 6 ani)	Copii mai mari (6 < 12 ani)	Adolescenți și adulți 12-65 ani			Total
			Studiul 1	Studiul 2 Administrație 2 doze/ săptămână	Studiul 2 Administrație 3 doze/ săptămână	
Participanți la studiu	25	26	62	28	31	172
Doză/injecție profilactică, UI/kg GC mediana (min, max)	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)
RAS - toate sângerările (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)
Doză/injecție pentru tratamentul sângerărilor Mediana (min; max)	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)
Rata de succes*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

RAS - rata anualizată a sângerărilor

Q1 - prima cvartilă; Q3 - a treia cvartilă

GC: Greutate corporală

*Rata de succes definită ca % al sângerărilor tratate cu succes cu ≤ 2 perfuzii

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic (FC) al Iblis a fost evaluat la pacienții tratați anterior (PTA) cu hemofilie A severă după administrarea a 50 UI/kg la 21 subiecți cu vârsta ≥ 18 ani, 5 subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani și 19 subiecți cu vârsta < 12 ani.

Pe baza tuturor determinărilor de FVIII disponibile (din eșantionarea FC densă și toate eșantioanele cu recuperare) din cele 3 studii clinice a fost elaborat un model de profil farmacocinetic populațional, permițând calcularea parametrilor FC pentru subiecții din diferitele studii. Tabelul 4 de mai jos prezintă parametrii FC pe baza modelului de FC populațională.

Tabelul 4: Parametrii FC (media geometrică (%CV)) pe baza testului cromogenic. *

Parametru FC	≥ 18 ani N = 109	12-< 18 ani N = 23	6-< 12 ani N = 27	0-< 6 ani N = 24
T _{1/2} (ore)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
ASC (UI.oră/dL) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dL/oră/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)

* Pe baza estimărilor FC populaționale

** ASC calculată pentru o doză de 50 UI/kg

Determinările FC repetate după 6 până la 12 luni de tratament profilactic cu Iblis nu au indicat modificări relevante ale caracteristicilor FC după tratamentul pe termen lung.

În cadrul unui studiu clinic internațional care a implicat 41 de laboratoare clinice, a fost evaluată performanța Iblis în testele FVIII:C, care a fost comparată cu produsul rFVIII cu lungime completă. Au fost determinate rezultate consecvente pentru ambele produse. FVIII:C al Iblis poate fi măsurat în plasmă cu ajutorul testului de coagulare cu o singură fază, precum și cu ajutorul unui test cromogenic, utilizând metodele de rutină ale laboratorului.

Analiza tuturor recuperărilor *incrementale* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere mediană de > 2% (> 2 UI/dL) pe UI/kg pentru Iblis. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană. Nu a existat nicio modificare relevantă în cursul perioadei de tratament cu durata de 6-12 luni.

Tabelul 5: Rezultate de fază III privind recuperarea incrementală

Participanți la studiu	N = 115
Rezultatele testului cromogenic Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Rezultatele testului cu o singură fază Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice *in vitro* privind genotoxicitatea și toxicitatea după doze repetate pe termen scurt. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea după doze repetate cu o durată mai lungă de 5 zile, privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și carcinogenitatea. Astfel de studii clinice nu sunt considerate semnificative din cauza producerii de anticorpi împotriva proteinelor umane heterologe la animale. (De asemenea, FVIII este o proteină intrinsecă despre care nu se cunoaște că ar cauza efecte asupra funcției de reproducere sau carcinogene.)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Sucroză

Histidină

Glicocol

Clorură de sodiu

Clorură de calciu

Polisorbat 80

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Trebuie utilizate pentru reconstituire și injectare numai seturile de perfuzie furnizate, deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

După reconstituire, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 3 ore la temperatura camerei.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

A nu se păstra la frigider după reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Fiecare ambalaj de Iblis conține:

- un flacon cu pulbere (flacon 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogenbutilic, de culoare gri, și un dispozitiv de etanșare din aluminiu)
- un flacon cu solvent (flacon de 6 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop de cauciuc clorobutilic, de culoare gri și dispozitiv de etanșare din aluminiu)
- un ambalaj suplimentar cu:
 - 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set pentru puncție venoasă
 - 1 seringă de 5 ml de unică folosință
 - 2 tampoane cu alcool, de unică folosință

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat împreună cu Iblis.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

Pulberea Iblias trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (2,5 ml sau 5 ml apă pentru preparate injectabile) utilizând dispozitivul steril de transfer cu filtru, pentru flacon, furnizat. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de a utiliza medicamentele reconstituite, acestea trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Nu utilizați Iblias dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbure.

După reconstituire, soluția va fi aspirată prin intermediul dispozitivului de transfer cu filtru, pentru flacon, în seringă sterilă de unică folosință (amândouă furnizate în ambalaj). Iblias trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele (adaptor pentru flacon, flacon cu apă pentru preparate injectabile, seringă, set de venopuncție) disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează prin utilizarea adaptorului pentru flacon.

Pentru utilizare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 februarie 2016.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței biologice active

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way,
Berkeley, CA 94710
SUA

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor ulterioare punerii pe piață**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, măsurile de mai jos:

Descriere	Data de finalizare
Studii post-autorizare privind eficacitatea: Pentru investigarea siguranței și eficienței Iblis la pacienții netratați anterior, DAPP va depune rezultatele studiilor aflate în desfășurare – “Leopold Kids Part B”	12/2018
Studii post-autorizare privind eficacitatea: Pentru investigarea siguranței și eficienței tratamentului de lungă durată cu Iblis, DAPP va depune rezultatele studiilor aflate în desfășurare “13400 - Leopold Kids extension”	12/2020

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ibias 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Ibias 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Ibias 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Ibias 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Ibias 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
factor de coagulare VIII uman recombinant (octocog alfa)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

1 flacon: octocog alfa 250 UI (100 UI/ml după reconstituire).
1 flacon: octocog alfa 500 UI (200 UI/ml după reconstituire).
1 flacon: octocog alfa 1000 UI (400 UI/ml după reconstituire).
1 flacon: octocog alfa 2000 UI (400 UI/ml după reconstituire).
1 flacon: octocog alfa 3000 UI (600 UI/ml după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Sucroză, histidină, glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, polisorbata 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere
1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile.
1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile.

Un dispozitiv injectabil conține:

- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
- 1 set pentru puncție venoasă
- 1 seringă de 5 ml de unică folosință
- 2 tampoane cu alcool, de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă. Numai pentru administrarea unei singure doze.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C):

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se păstra la frigider după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Iblias 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă
Iblias 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă
Iblias 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă
Iblias 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă
Iblias 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă
factor de coagulare VIII uman recombinant (octocog alfa)
Administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml [pentru reconstituirea concentrațiilor 250/500/1000 UI]

5 ml [pentru reconstituirea concentrațiilor 2000/3000 UI]

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Iblias 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Iblias 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Factor VIII de coagulare uman recombinant (octocog alfa)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Iblias și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Iblias
3. Cum să utilizați Iblias
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iblias
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iblias și pentru ce se utilizează

Iblias este un medicament care conține substanța activă factor VIII de coagulare uman recombinant, numit și octocog alfa. Iblias este preparat prin tehnologie recombinantă fără adăugarea în procesul de fabricație a vreunei componente derivate umane sau animale. Factorul VIII este o proteină care se regăsește în mod natural în sânge și ajută la coagularea acestuia.

Iblias este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Iblias

Nu utilizați Iblias

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 și finalul pct. 2).
- dacă sunteți alergic la proteine de șoarece sau de hamster.

Nu utilizați Iblias dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament, dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Aveți grijă deosebită când utilizați Iblias și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- manifestați constricție toracică, amețeală (inclusiv atunci când vă ridicați din poziția șezând sau culcat), urticarie, erupții însoțite de mâncărime pe piele, respirație șuierătoare sau senzație de rău sau de leșin. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe bruște (o reacție anafilactică) la Iblias. Dacă apar aceste manifestări, **opriți imediat administrarea medicamentului** și adresați-vă medicului.
- hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală de Iblias. Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu Iblias, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII la un produs diferit. Dacă treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă.
- aveți nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC) pentru administrarea Iblias. Puteți prezenta riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

Iblias împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică pacienților de toate vârstele, adulților și copiilor.

Sarcina și alăptarea

Nu există experiență cu utilizarea produselor pe bază de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării, deoarece hemofilia A apare rar la femei. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Iblias este puțin probabil să afecteze fertilitatea la pacienții de sex masculin sau feminin, deoarece substanța activă apare în mod natural în organism.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă manifestați amețeală sau orice alte simptome care afectează capacitatea de concentrare și de reacție, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până la încetarea acestei manifestări.

Iblias conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Înregistrare

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați Iblias, să notați numele și numărul de serie al medicamentului.

3. Cum să utilizați Iblias

Tratamentul cu Iblias va fi început de către un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul hemoragiei

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de des trebuie să o utilizați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge. Medicul trebuie să ajusteze doza și frecvența administrării conform nevoilor dumneavoastră individuale.

Doza de Iblias pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt:

- greutatea dumneavoastră,
- severitatea hemofiliei
- localizarea și gradul hemoragiei
- nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați
- nivelul necesar al factorului VIII.

Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați Iblias pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20 până la 40 UI de octocog alfa pe kg corp, injectată de două sau trei ori pe săptămână. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de administrare a dozelor mai scurte sau doze mai mari.

Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă valorile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

Utilizare la copii și adolescenți

Iblias poate fi utilizat la copii de toate vârstele. La copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai crescute sau injecții mai frecvente.

Pacienți cu inhibitori

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare de Iblias pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare să vă administreze alt produs.

Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de Iblias pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament. În mod obișnuit, tratamentul cu Iblias pentru hemofilie trebuie să se desfășoare pe durata întregii vieți.

Cum se administrează Iblias

Acest medicament se administrează prin injecție într-o venă între 2 și 5 minute în funcție de volumul total și nivelul dumneavoastră de confort și trebuie să fie utilizat în interval de 3 ore după reconstituire.

Cum se prepară Iblis pentru administrare

Utilizați numai materialele furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. În cazul în care aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. **Filtrați** utilizând adaptorul Mix2Vial.

Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și **utilizați instrucțiunile detaliate pentru reconstituire și administrare furnizate la sfârșitul acestui prospect.**

Dacă utilizați mai mult Iblis decât trebuie

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați utilizat mai mult Iblis decât trebuie, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Iblis

- Administrați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu** utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Iblis

Nu încetați să utilizați Iblis fără să verificați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile alergice** sau șocul anafilactic (o reacție adversă severă mai puțin frecventă). Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, **opriți imediat administrarea injecției/perfuziei și discutați de îndată cu medicul dumneavoastră. Oricare** dintre următoarele simptome **în timpul administrării injecției/perfuziei** pot fi o atenționare timpurie privind reacțiile alergice și anafilactice:

- constricție la nivelul pieptului/senzație de rău generalizată
- amețală
- hipotensiune arterială ușoară (tensiune arterială ușor scăzută, care vă poate da senzația de leșin când stați în picioare)
- greață

La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), se pot forma anticorpi inhibitori (vezi punctul 2) mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse posibile:

Frecvente (pot afecta cel mult 1 utilizator din 10):

- ganglioni măriți (umflături sub pielea de pe gât, de la subraț sau din zona inghinală)
- palpitații ale inimii (simțiți că inima bate tare, rapid sau neregulat)

- puls rapid
- durere sau senzație de disconfort la nivelul stomacului
- indigestie
- febră
- durere sau senzație de disconfort la nivelul pieptului
- reacții locale la locul injectării (de exemplu sângerare sub piele, mâncărime intensă, umflare, senzație de arsură, înroșire temporară)
- dureri de cap
- amețelă
- dificultăți de adormire
- erupții pe piele/erupții pe piele însoțite de mâncărimi

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 utilizator din 100):

- reacții alergice, inclusiv reacții alergice severe bruște
- disgeuzie (gust ciudat)
- urticarie (mâncărime generalizată)
- bufeuri (înroșire bruscă a feței)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă aveți orice reacții adverse discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iblis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține medicamentul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni, când îl păstrați în cutie. Dacă păstrați acest medicament la temperatura ambientală a camerei, expiră după 12 luni sau la data de expirare, dacă aceasta este cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Nu păstrați la frigider soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat numai pentru o singură administrare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este tulbură.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iblias

Pulberea

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa). Fiecare flacon de Iblias conține nominal octocog alfa 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI.

Celelalte componente sunt sucroză, histidină, glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, polisorbat 80 (*vezi finalul pct. 2*).

Solvent

Apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Iblias și conținutul ambalajului

Iblias se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. După reconstituire, soluția este limpede.

Componentele pentru reconstituire și administrare sunt furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

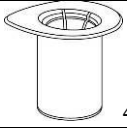
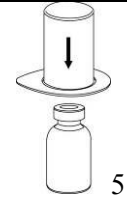
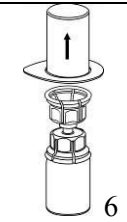



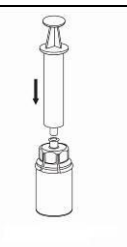
United Kingdom

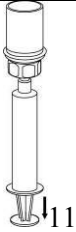

CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Instrucțiuni detaliate pentru reconstituirea și administrarea Iblis cu utilizarea adaptorului Mix2Vial:

1. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.	
2. Încălziți în mâini flacoanele nedeschise, până la o temperatură confortabilă (care nu depășește 37°C).	
3. Asigurați-vă și capacul protector al flaconului cu produs și al flaconului cu solvent sunt îndepărtate, iar dopurile sunt curățate cu o soluție antiseptică și lăsate să se usuce înainte de a deschide ambalajul Mix2Vial.	
4. Deschideți ambalajul Mix2Vial trăgând de capac. Nu scoateți Mix2Vial din ambalajul blister!	
5. Puneți flaconul cu solvent pe o suprafață netedă, curată și țineți flaconul strâns. Luați Mix2Vial împreună cu ambalajul blister și împingeți tija de la capătul albastru al adaptorului drept în jos , prin dopul flaconului cu solvent.	
6. Îndepărtați cu atenție ambalajul blister de pe setul Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical , în sus. Asigurați-vă că trageți numai ambalajul blister, nu și setul Mix2Vial.	
7. Puneți flaconul cu produsul pe o suprafață netedă și tare. Întoarceți flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și împingeți tija de la capătul transparent al adaptorului drept în jos , prin dopul flaconului cu produs. Solventul va curge automat în flaconul cu produsul.	
8. Apucați cu o mână partea care conține produsul setului Mix2Vial și cu cealaltă mână partea cu solvent și deșurubați în setul cu atenție, în două părți, în sens opus acelor de ceas. Înlăturați flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.	
9. Rotiți ușor flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța activă se dizolvă complet. Nu scuturați flaconul. Înaintea administrării, examinați vizual pentru a verifica dacă nu există particule vizibile sau modificări de culoare. Nu utilizați soluții care conțin particule vizibile sau care sunt tulburi.	
10. Trageți aer într-o seringă sterilă goală. În timp ce flaconul cu produs este în poziție verticală, conectați seringă la fittingul Luer Lock al Mix2Vial, înfiletând în sensul acelor de ceas. Injectați aer în flaconul cu produs.	

<p>11. În timp ce țineți apăsat pistonul seringii, întoarceți invers sistemul și extrageți soluția în seringă, trăgând lent pistonul, înapoi.</p>	
<p>12. Acum că soluția a fost transferată în seringă, țineți ferm tubul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și deconectați de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial, deșurubând în sensul opus acelor de ceas. Țineți seringă cu vârful în sus și apăsați pistonul până când nu mai există aer în seringă.</p>	
<p>13. Aplicați un garou pe braț.</p>	
<p>14. Determinați locul injectării și ștergeți pielea cu un tampon cu alcool.</p>	
<p>15. Puncționați vena și asigurați setul de venopuncție cu un plastru.</p>	
<p>16. Lăsați să curgă sânge înspre capătul deschis al setului de venopuncție și apoi atașați seringă cu soluția. Asigurați-vă că nu pătrunde sânge în seringă.</p>	
<p>17. Scoateți garoul.</p>	
<p>18. Injectați soluția într-o venă timp de 2 până la 5 minute, supraveghind poziția acului. Viteza de administrare trebuie adaptată în funcție de confortul dumneavoastră, dar nu trebuie să depășească 2 ml pe minut.</p>	
<p>19. Dacă este necesar să fie administrată încă o doză, utilizați o nouă seringă cu produs, reconstituit după cum se descrie mai sus.</p>	
<p>20. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsați puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul injectării și luați în considerare utilizarea unui plastru dacă este necesar.</p>	

Anexa IV

Concluzii științifice

Concluzii științifice

În prezent, tratamentul hemofiliei congenitale se bazează pe terapia de substituție cu factor de coagulare VIII (FVIII), realizată profilactic sau la nevoie. Terapia de substituție cu FVIII poate fi încadrată în general în două mari clase de medicamente: FVIII derivat din plasmă (pdFVIII) și FVIII recombinant (rFVIII). În Uniunea Europeană sunt autorizate pentru utilizare o gamă largă de medicamente individuale pdFVIII și rFVIII.

O complicație majoră a terapiei cu FVIII este apariția aloanticorpilor (inhibitorilor) IgG, care neutralizează activitatea FVIII, cauzând pierderea controlului asupra sângerării. Tratamentul pacienților care dezvoltă inhibitori impune o gestionare individuală atentă, deoarece se poate întâmpina rezistență la terapie.

Atât tratamentul cu pdFVIII, cât și cel cu rFVIII pot duce la dezvoltarea inhibitorilor [determinată prin metoda Nijmegen a testului Bethesda și definită ca $\geq 0,6$ unități Bethesda (BU) în cazul inhibitorilor „cu titru scăzut” și ca > 5 BU în cazul inhibitorilor „cu titru crescut”].

Apariția fenomenului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A cărora li se administrează medicamente cu FVIII se produce în special la pacienții netratați anterior sau la pacienții care au primit tratament minim și care se află încă în primele 50 de zile de expunere la tratament. Este mai puțin probabil ca inhibitorii să apară la pacienții tratați anterior.

Factorii de risc cunoscuți pentru dezvoltarea inhibitorilor pot fi grupați în factori asociați pacientului și factori asociați tratamentului:

- factorii asociați pacientului se referă la tipul de mutație a genei F8, la severitatea hemofiliei, la apartenența etnică, la antecedentele familiale de dezvoltare a inhibitorilor și posibil la structura HLA-DR (antigen leucocitar uman - asociat antigenului D);
- factorii asociați tratamentului se referă la intensitatea expunerii, la numărul de zile de expunere, la faptul că tratamentul la nevoie este asociat cu un risc mai crescut decât profilaxia, în special în contextul semnelor funcționale, cum ar fi traumele sau intervențiile chirurgicale, și la vârsta tânără la primul tratament, care este asociată cu un risc crescut.

Rămâne incertă existența unor diferențe semnificative în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între diferitele tipuri de medicamente de substituție cu FVIII. Diferențele dintre medicamentele din fiecare clasă FVIII și, în consecință, riscurile diferențiale între medicamentele individuale sunt plauzibile din punct de vedere biologic. Clasa pdFVIII constă în medicamente cu sau fără factor Von Willebrand (VWF), iar cele cu VWF conțin o gamă de niveluri ale VWF. Unele studii experimentale au sugerat existența unui rol al VWF în protejarea epitopurilor FVIII față de recunoașterea lor de către celulele care prezintă antigene, reducând prin urmare imunogenitatea, deși acest aspect rămâne la nivel teoretic. VWF nu este prezent în rFVIII, dar există o eterogenitate semnificativă în cadrul clasei rFVIII, de exemplu din cauza proceselor de fabricație diferite, existând o gamă largă de medicamente produse în ultimii 20 de ani de către producători diferiți. Aceste procese de fabricație diferite (inclusiv liniile celulare diferite utilizate pentru producerea prin inginerie genetică a medicamentelor cu rFVIII) pot, în teorie, să ducă la o imunogenitate diferențială.

În mai 2016, a fost publicat în *New England Journal of Medicine*¹ un studiu controlat, randomizat, deschis, care a avut ca scop abordarea incidenței inhibitorilor între cele două clase (medicamente cu pdFVIII față de cele cu rFVIII). Acest studiu, cunoscut ca studiul SIPPET [„Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers” (Analiza inhibitorilor la copiii mici expuși la medicamente derivate din plasmă)], a fost realizat pentru a se evalua riscul relativ de dezvoltare a inhibitorilor la

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)

pacienții tratați cu pdFVIII, în comparație cu rFVIII. Studiul a constatat că pacienții tratați cu medicamente cu rFVIII au prezentat o incidență a tuturor inhibitorilor cu 87 % mai mare decât cei tratați cu pdFVIII (care conținea VWF) (risc relativ 1,87; IÎ 95 %, 1,17-2,96).

La 6 iulie 2016, Paul-Ehrlich-Institut din Germania a inițiat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a cărei necesitate a rezultat din datele de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul potențial al rezultatelor studiului SIPPET asupra autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor cu FVIII relevante și să emită o recomandare prin care să indice dacă acestea trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate și dacă trebuie puse în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor. Sesizarea se axează pe riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior.

În urma publicării recente a studiului SIPPET, li s-a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să evalueze impactul potențial al rezultatelor acestui studiu, precum și al altor date relevante privind siguranța referitoare la dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior, asupra autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor lor care conțin FVIII, analizând inclusiv oportunitatea unor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Autorii principali ai studiului SIPPET au fost de asemenea invitați să răspundă la o listă de întrebări privind metodele și rezultatele studiului și să își prezinte concluziile la reuniunea plenară a PRAC din februarie 2017. La stabilirea concluziilor sale, PRAC a ținut cont și de informațiile prezentate de autorii principali ai studiului SIPPET în cursul sesizării.

Discuție clinică

Studii observaționale publicate

Răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață au făcut trimitere la o serie de studii observaționale publicate (printre altele, studiile CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) care au avut ca scop să evalueze toate riscurile diferențiale de dezvoltare a inhibitorilor între clasele de medicamente cu pdFVIII și cu rFVIII, precum și toate riscurile diferențiale de dezvoltare a inhibitorilor între medicamentele din clasa rFVIII.

Aceste studii au produs rezultate diferite și suferă de limitările aferente studiilor observaționale, în special de posibilitatea unor erori sistematice de selecție. Riscul de dezvoltare a inhibitorilor este multifactorial (suplimentar altor eventuale riscuri prezumtiv specifice medicamentului), iar aceste studii nu au putut întotdeauna să colecteze informații privind covariantele relevante și să adapteze analizele în consecință; factorii de confuzie reziduali reprezintă inevitabil o incertitudine semnificativă. În plus, de-a lungul timpului s-au produs modificări ale proceselor de fabricație ale medicamentelor individuale, precum și schimbări ale schemelor de tratament folosite de diversele centre; prin urmare, nu sunt posibile întotdeauna comparații bazate pe principii asemănătoare. Acești factori fac ca interpretarea rezultatelor și controlul asupra unor astfel de studii să fie dificil de realizat.

Studiul CANAL² nu a identificat dovezi privind o diferență de clasă, referindu-se inclusiv la medicamente cu pdFVIII care conțineau cantități importante de factor von Willebrand; pentru inhibitorii „relevanți din punct de vedere clinic”, riscul relativ ajustat a fost de 0,7 (IÎ 95 % 0,4-1,1), iar pentru inhibitorii cu titru crescut (≥ 5 BU) acesta a fost de 0,8 (IÎ 95 % 0,4-1,3).

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

Nici studiul RODIN/Pednet³ nu a identificat dovezi privind o diferență de clasă în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între toate medicamentele cu pdFVIII, comparativ cu toate medicamentele cu rFVIII; pentru inhibitorii „relevanți din punct de vedere clinic”, riscul relativ ajustat a fost de 0,96 (IÎ 95 % 0,62-1,49), iar pentru inhibitorii cu titru crescut (≥ 5 BU/ml), acesta a fost de 0,95 (IÎ 95 % 0,56-1,61). Studiul a identificat însă dovezi privind un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor (toți și cei cu titru crescut) pentru a doua generație de octocog alfa rFVIII (Kogenate FS/Helixate NexGen), comparativ cu octocog alfa rFVIII de generația a treia (reprezentat doar de datele pentru Advate).

În mod similar studiului RODIN/Pednet, studiul UKHCDO a identificat o creștere semnificativă a riscului de dezvoltare a inhibitorilor (toți și cei cu titru crescut) pentru Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII de generația a doua), comparativ cu Advate (rFVIII de generația a treia). Această creștere a devenit însă ne semnificativă atunci când au fost excluși pacienții din Regatul Unit (care fuseseră incluși și în studiul RODIN/Pednet). De asemenea, au existat dovezi privind un risc crescut asociat cu Refacto AF (alt medicament cu rFVIII de generația a treia), comparativ cu Advate, dar numai pentru dezvoltarea tuturor inhibitorilor. La fel ca studiul UKHCDO, nici studiul FranceCoag nu a identificat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului pentru niciunul dintre medicamentele cu rFVIII comparativ cu Advate, atunci când au fost excluși pacienții francezi (incluși și în studiul RODIN/Pednet).

S-a reținut faptul că, anterior sesizării actuale, PRAC analizase deja implicațiile studiilor RODIN/Pednet, UKHCDO și FranceCoag pentru autorizațiile de punere pe piață în UE a medicamentelor cu FVIII. În 2013, PRAC concluzionase că rezultatele studiului RODIN/Pednet nu erau suficient de solide pentru a susține concluzia conform căreia Kogenate FS/Helixate NexGen ar fi fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII în comparație cu alte medicamente. În 2016, PRAC a analizat rezultatele metaanalizei tuturor celor trei studii (studiile RODIN/Pednet, UKHCDO și FranceCoag) și a concluzionat, din nou, că dovezile existente în prezent nu confirmă faptul că Kogenate Bayer/Helixate NexGen este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII la pacienții netratați anterior, în comparație cu alte medicamente cu factor VIII recombinant.

Studii sponsorizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat o analiză a dezvoltării inhibitorilor cu titru scăzut și cu titru crescut la pacienții netratați anterior, cu hemofilia A severă (FVIII < 1 %), bazată pe toate studiile clinice și observaționale realizate cu medicamentele lor și însoțită de o discuție critică privind limitările acestor studii.

Datele au provenit dintr-o gamă foarte largă de studii eterogene realizate pentru toate medicamentele de-a lungul timpului. Multe dintre aceste studii au fost de mici dimensiuni și nu au fost concepute special pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții cu hemofilia A severă netratați anterior. În general, studiile au avut un singur braț și nu au furnizat date suficiente pentru o analiză comparativă (fie între pdFVIII și rFVIII ca o comparație între clase, fie în cadrul clasei rFVIII). Cu toate acestea, estimările generale ale ratelor de dezvoltare a inhibitorilor, obținute din aceste studii pentru medicamentele individuale, sunt în ansamblu în concordanță cu rezultatele obținute din studiile observaționale ample.

Din studiile mai ample și mai relevante pentru medicamentele cu pdFVIII, ratele de dezvoltare a inhibitorilor observate (deseori nefiind precizat dacă este vorba de titru scăzut sau de titru crescut) au variat între 3,5 și 33 %, majoritatea situându-se în jurul a 10-25 %. Totuși, în multe cazuri au fost furnizate prea puține informații privind metodele, populațiile de pacienți și natura inhibitorilor pentru ca acestea să poată fi evaluate în contextul datelor publicate mai recent. Pentru cele mai multe dintre

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>

medicamentele cu rFVIII sunt disponibile informații mai noi și mai relevante, obținute din studii clinice pe pacienți netratați anterior. În aceste studii, ratele de dezvoltare a inhibitorilor variază între 15 și 38 % pentru toți inhibitorii și între 9 și 22,6 % pentru inhibitorii cu titru crescut, adică în intervalul „foarte frecvent”.

PRAC a analizat și rezultatele intermediare prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, obținute din studiile în curs de la CSL (CRD019_5001) și Bayer (Leopold KIDS, 13400, partea B.).

În plus, PRAC a examinat studiile clinice și literatura științifică de specialitate pentru inhibitorii *de novo* la pacienții tratați anterior. Analiza a demonstrat că frecvența de dezvoltare a inhibitorilor este mult mai mică la pacienții tratați anterior decât la pacienții netratați anterior. Datele disponibile au demonstrat că în multe studii, inclusiv din registrul EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), riscurile au putut fi clasificate ca „mai puțin frecvente”.

Studiul SIPPET

Studiul SIPPET a fost un studiu multinațional, multicentric, randomizat, deschis, care a investigat incidența neutralizării aloanticorpilor la pacienții cu hemofilie A congenitală severă (concentrație plasmatică a FVIII < 1 %) la utilizarea concentratelor de pdFVIII sau de rFVIII. Au fost incluși pacienți eligibili (< 6 ani, sex masculin, hemofilie A severă, fără tratament anterior cu concentrat de FVIII sau doar cu tratament minim cu componente din sânge) din 42 de locuri. Obiectivele primare și secundare evaluate în studiu au fost incidența tuturor inhibitorilor ($\geq 0,4$ BU/ml) și, respectiv, incidența inhibitorilor cu titru crescut (≥ 5 BU/ml).

S-au dezvoltat inhibitori la 76 de pacienți, 50 dintre aceștia prezentând inhibitori cu titru crescut (≥ 5 BU). Inhibitorii s-au dezvoltat la 29 dintre cei 125 de pacienți tratați cu pdFVIII (20 de pacienți au avut titru crescut de inhibitori) și la 47 dintre cei 126 de pacienți tratați cu rFVIII (30 de pacienți au avut titru crescut de inhibitori). Incidența cumulată a tuturor inhibitorilor a fost de 26,8 % [interval de încredere (IÎ) 95 %, 18,4-35,2] în asociere cu pdFVIII și de 44,5 % (IÎ 95 %, 34,7-54,3) în asociere cu rFVIII; incidența cumulată a inhibitorilor cu titru crescut a fost de 18,6 % (IÎ 95 %, 11,2-26,0) și, respectiv, de 28,4 % (IÎ 95 %, 19,6-37,2). În modelele de regresie Cox pentru criteriul final primar al tuturor inhibitorilor, rFVIII a fost asociat cu o incidență cu 87 % mai mare decât pdFVIII (risc relativ 1,87; IÎ 95 %, 1,17-2,96). Această asociere a fost observată în mod constant în analiza multivariată. Pentru inhibitorii cu titru crescut, riscul relativ a fost de 1,69 (IÎ 95 %, 0,96-2,98).

Reuniunea grupului de experți ad-hoc

PRAC a analizat opiniile exprimate de experți în timpul unei reuniuni ad-hoc. Grupul de experți a considerat că s-a ținut cont de sursele de date disponibile relevante și a sugerat că sunt necesare date suplimentare pentru a se stabili dacă există diferențe relevante din punct de vedere clinic între diferitele medicamente cu factor VIII în privința frecvenței de dezvoltare a inhibitorilor, precum și că, în principiu, astfel de date trebuie colectate separat pentru fiecare medicament, întrucât va fi dificil să se generalizeze gradul de imunogenitate la nivelul tuturor claselor de medicamente (adică medicamente cu FVIII recombinant în comparație cu derivat din plasmă).

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

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

De asemenea, experții au fost de acord că gradul de imunogenitate al diferitelor medicamente a fost descris în general în mod corespunzător, modificările la RCP propuse de PRAC evidențiind relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor (în special a inhibitorilor cu titru scăzut față de cei cu titru crescut), precum și incidența „foarte frecventă” la pacienții netratați anterior și „mai puțin frecventă” la pacienții tratați anterior. Experții au mai sugerat studii care ar putea să caracterizeze suplimentar proprietățile imunogene ale medicamentelor cu factor VIII (de exemplu, studii mecaniciste, observaționale).

Discuție

PRAC a considerat că studiul SIPET, ca studiu randomizat prospectiv, a evitat multe dintre limitările de concepție ale studiilor observaționale și de registru realizate până acum în vederea evaluării riscului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior. Totuși, PRAC consideră că există incertitudini cu privire la rezultatele studiului SIPPET, ceea ce împiedică formularea concluziei conform căreia ar exista un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în urma tratamentului cu medicamente cu rFVIII, în comparație cu medicamentele cu pdFVIII studiate în acest studiu clinic, la pacienții netratați anterior, așa cum se detaliază mai jos:

- analiza SIPPET nu permite formularea unor concluzii specifice fiecărui medicament, întrucât se raportează doar la un număr mic dintre medicamentele cu FVIII. Studiul nu a fost proiectat și nu a dispus de resursele necesare pentru a genera suficiente date specifice fiecărui medicament și, prin urmare, nici pentru a formula vreo concluzie privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale. În fapt, doar 13 pacienți (10 % din grupul FVIII) au primit un medicament cu rFVIII din a treia generație. Totuși, în pofida lipsei dovezilor solide în susținerea riscurilor diferențiale între medicamentele cu rFVIII, nu se pot exclude riscurile diferențiale, întrucât este vorba despre o clasă eterogenă de medicamente, care prezintă diferențe în compoziție și în formulări. Prin urmare, există un grad mare de incertitudine cu privire la extrapolarea rezultatelor SIPPET la întreaga clasă de medicamente cu rFVIII, în special pentru medicamentele cu rFVIII autorizate mai recent și care nu au fost incluse în studiul SIPPET;
- studiul SIPPET are limitări metodologice, în special existând o incertitudine privind posibilitatea ca procesul de randomizare (o mărime a blocului de 2) să fi introdus în studiu o eroare sistematică de selecție;
- de asemenea, au existat abateri de la protocolul final și de la planul de analiză statistică. Motivele de îngrijorare de natură statistică includ faptul că nu a fost publicată nicio analiză preliminară prespecificată și faptul că studiul a fost întrerupt prematur, ca urmare a publicării studiului RODIN, care indica faptul că este posibil ca Kogenate FS să fie asociat cu un risc crescut de formare a inhibitorilor. Deși acest lucru nu ar fi putut fi evitat, întreruperea prematură a unui studiu deschis ridică problema unei posibile erori sistematice de investigare și mărește probabilitatea detectării unui efect care nu există de fapt.
- schemele de tratament aplicate în UE sunt diferite de cele din studiul SIPPET. Prin urmare, este discutabilă relevanța pentru practica clinică din UE (deci și pentru medicamentele care fac obiectul acestei proceduri). Nu este sigur dacă rezultatele studiului SIPPET pot fi extrapolate la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior în practica clinică curentă din UE, întrucât în studiile anterioare s-a sugerat că modalitatea de tratament și intensitatea acestuia reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea inhibitorilor. Este important de menționat că RCP-urile din UE nu includ profilaxia modificată (astfel cum este definită în studiul SIPPET) ca posologie autorizată, iar impactul asupra rezultatelor SIPPET al dezechilibrului vizibil dintre celelalte combinații nespecificate de modalități de tratament este neclar. Prin urmare, rămâne neclar dacă același risc diferențial de

dezvoltare a inhibitorilor observat în studiul SIPPET ar fi vizibil și la populațiile de pacienți tratate în cursul îngrijirii obișnuite în alte țări, în care modalitatea de tratament (adică profilaxia primară) diferă de cea din studiu. Clarificările suplimentare prezentate de autorii SIPPET nu elimină complet această incertitudine.

În urma analizării rezultatelor de mai sus obținute din SIPPET, a literaturii de specialitate publicate și a tuturor informațiilor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și a opiniilor exprimate de experți la reuniunea ad-hoc a experților, PRAC a concluzionat că:

- dezvoltarea de inhibitori reprezintă un risc identificat atât în asocieri cu medicamentele cu pdFVIII, cât și în asocieri cu medicamentele cu rFVIII. Deși studiile clinice pentru unele medicamente individuale au identificat un număr limitat de cazuri de dezvoltare a inhibitorilor, acestea tind să fie studii de mici dimensiuni, cu limitări metodologice, sau studii care nu au fost proiectate adecvat pentru a evalua acest risc;
- medicamentele cu FVIII sunt eterogene și nu poate fi exclusă plauzibilitatea unor rate diferite de dezvoltare a inhibitorilor între medicamentele individuale;
- studiile individuale au identificat o mare varietate de tipuri de dezvoltare a inhibitorilor la nivelul tuturor medicamentelor, dar comparabilitatea rezultatelor studiilor este discutabilă, având în vedere diversitatea metodelor utilizate în studii și a populațiilor de pacienți, de-a lungul timpului;
- studiul SIPPET nu a fost conceput pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor în asocieri cu medicamentele individuale și a inclus un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, și în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii (printre care se numără și medicamentele autorizate mai recent);
- în sfârșit, PRAC a luat notă de faptul că până în prezent cele mai multe studii care au evaluat riscul diferențial de dezvoltare a inhibitorilor între clasele de medicamente cu FVIII suferă de o varietate de posibile limitări metodologice și, pe baza datelor disponibile, a considerat că nu există dovezi clare și consecvente care să sugereze diferențe între riscul relativ al claselor de medicamente cu FVIII. Mai precis, rezultatele obținute din studiul SIPPET, precum și cele obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a confirma o diferență semnificativă din punct de vedere statistic sau clinic în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între clasa medicamentelor cu rFVIII și clasa medicamentelor cu pdFVIII.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a recomandat următoarele actualizări pentru punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP, precum și pentru punctele 2 și 4 din prospectul medicamentelor cu FVIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), după cum urmează:

- punctul 4.4 din RCP trebuie modificat pentru a include o atenționare privind importanța clinică a monitorizării pacienților cu privire la dezvoltarea de inhibitori ai FVIII (în special, o atenționare privind consecințele clinice ale inhibitorilor cu titru scăzut, comparativ cu cele ale inhibitorilor cu titru crescut);
- în ceea ce privește punctele 4.8 și 5.1 din RCP, PRAC a luat notă de faptul că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii clare privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele cu FVIII uman prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor, aceste mențiuni trebuie eliminate.

Datele disponibile susțin caracterizarea riscurilor de dezvoltare a inhibitorilor FVIII ca „foarte frecvente” pentru pacienții netratați anterior și ca „mai puțin frecvente” pentru pacienții tratați anterior; prin urmare, PRAC recomandă ca RCP-urile să fie armonizate cu aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică alte mențiuni. În cazul medicamentelor la care punctul 4.2 conține următoarea mențiune pentru pacienții netratați anterior: „*Pacienți netratați anterior. Siguranța și eficacitatea {Numele (inventat)} la pacienții netratați anterior nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*” >, nu trebuie introdusă mențiunea privind frecvența pentru pacienții netratați anterior. La punctul 5.1 trebuie eliminată orice trimitere la studiile privind dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, cu excepția cazului în care studiile au fost realizate în conformitate cu un plan de investigație pediatrică sau furnizează dovezi solide privind faptul că riscul de dezvoltare a inhibitorilor este mai mic decât „foarte frecvent” în cazul pacienților netratați anterior sau este altfel decât „mai puțin frecvent” în cazul pacienților tratați anterior (astfel cum este stabilit în anexele la raportul de evaluare al PRAC).

În urma evaluării tuturor răspunsurilor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susoctocog alfa (Obizur), PRAC consideră că rezultatul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 31 nu se aplică acestui medicament, având în vedere indicația pentru Obizur (hemofilie A dobândită determinată de anticorpii inhibitori pentru FVIII endogen) și populația țintă diferită.

Raportul beneficiu-risc

Pe baza dovezilor actuale obținute din studiul SIPPET, precum și a datelor obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la care se adaugă opiniile exprimate de experții participanți la reuniunea ad-hoc a experților, PRAC a fost de acord că dovezile actuale nu oferă dovezi clare și consecvente privind existența unei diferențe semnificative din punct de vedere statistic și clinic între medicamentele cu rFVIII și cele cu pdFVIII, în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor. Nu s-au putut formula concluzii privind eventualul rol al VWF ca protecție împotriva dezvoltării de inhibitori.

Deoarece aceste medicamente sunt eterogene, cele afirmate mai sus nu exclud asocierea unor medicamente individuale cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în cadrul studiilor în curs sau viitoare pe pacienți netratați anterior.

Studiile individuale au identificat o gamă largă de frecvențe de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior, la nivelul tuturor medicamentelor, iar studiul SIPPET nu a fost proiectat pentru a face distincția între medicamentele individuale din fiecare clasă. Din cauza metodelor foarte diferite folosite în studii și a diferențelor dintre populațiile de pacienți care au fost studiate de-a lungul timpului, precum și a neconcordanței dintre rezultatele diverselor studii, PRAC a considerat că ansamblul dovezilor existente nu susține concluzia conform căreia clasa medicamentelor cu factor VIII recombinant ar prezenta un risc mai mare de dezvoltare a inhibitorilor decât clasa medicamentelor cu FVIII derivat din plasmă.

În plus, PRAC a luat notă de faptul că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent în informațiile referitoare la medicament trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii precise privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele cu FVIII prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor „foarte frecvent” în cazul pacienților netratați anterior și, respectiv, „mai puțin frecvent” în cazul pacienților tratați anterior, PRAC recomandă ca RCP-urile să fie armonizate cu aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică altceva.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele cu factor VIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) se menține favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament (punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP).

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC, în cadrul reuniunii PRAC din mai 2017 deținătorul autorizației de punere pe piață LFB Biomedicaments și-a exprimat dezacordul față de recomandarea inițială a PRAC.

Date fiind motivele detaliate furnizate de acest DAPP, PRAC a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile în contextul reexaminării.

Dezbaterea PRAC privind motivele reexaminării

Studiul SIPPET nu a fost conceput pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale și a inclus un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, și în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii (printre care se numără și medicamentele autorizate mai recent). Rezultatele obținute în studiul SIPPET, precum și cele obținute în studiile clinice individuale și în studiile observaționale, nu sunt suficiente pentru a confirma existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic sau clinic între clasele de medicamente cu rFVIII și cu pdFVIII în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor.

În general, PRAC își menține concluziile conform cărora la punctul 4.8 din RCP trebuie incluse informații standardizate privind frecvența pentru medicamentele cu FVIII la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, cu excepția cazului în care pentru anumite medicamente se va demonstra, prin studii clinice solide, un alt interval de frecvență, caz în care rezultatele trebuie sintetizate la punctul 5.1.

Consultarea experților

PRAC a consultat o reuniune ad-hoc de experți cu privire la o serie de aspecte care au făcut parte din motivele detaliate prezentate de LFB Biomedicaments.

În general, grupul de experți a susținut concluziile inițiale ale PRAC și a fost de acord că informațiile referitoare la medicament, astfel cum au fost propuse, oferă un nivel adecvat de informații pentru informa în mod corespunzător medicii prescriptori și pacienții despre existența riscului de dezvoltare a inhibitorilor. În afara informațiilor referitoare la medicament, nu au fost recomandate alte comunicări privind factorii de risc pentru dezvoltarea inhibitorilor și nici măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

De asemenea, grupul a fost de acord că nu trebuie incluse în RCP date specifice privind frecvența de dezvoltare a inhibitorilor pentru fiecare medicament, întrucât studiile disponibile nu au dispus de resursele necesare pentru a formula concluzii precise privind frecvența absolută pentru fiecare medicament sau privind frecvența relativă de dezvoltare a inhibitorilor între diversele medicamente.

Experții au subliniat faptul că trebuie încurajată colaborarea între mediul academic, industrie și autoritățile de reglementare în vederea colectării de date armonizate, prin intermediul registrelor.

Concluziile PRAC

În concluzie, în urma evaluării inițiale și a procedurii de reexaminare, PRAC își menține concluzia conform căreia raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin factor de coagulare VIII

derivat din plasmă umană sau recombinant rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament (punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP).

PRAC a adoptat o recomandare la 1 septembrie 2017, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a cărei necesitate a rezultat din datele de farmacovigență pentru medicamentele care conțin factor de coagulare VIII derivat din plasmă umană sau recombinant (a se vedea anexa I);
- PRAC a analizat toate datele prezentate cu privire la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior pentru clasele de medicamente care conțin FVIII derivat din plasmă umană și, respectiv, recombinant. Analiza a inclus literatura de specialitate publicată (studiul SIPPET⁶), datele generate de studiile clinice individuale și de o serie de studii observaționale prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv date generate de studii de cohortă multicentrice de amploare, datele prezentate de autoritățile naționale competente ale statelor membre ale UE, precum și toate răspunsurile prezentate de autorii studiului SIPPET; PRAC a analizat și motivele prezentate de LFB Biomedicaments ca bază pentru cererea companiei de reexaminare a recomandării PRAC, precum și opiniile exprimate de experți în cele două reuniuni care au avut loc la 22 februarie și la 3 august 2017;
- PRAC a remarcat că studiul SIPPET nu a fost conceput pentru a evalua riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamente individuale și că a inclus, în total, un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii;
- de asemenea, PRAC a considerat că studiile realizate până în prezent suferă de diverse limitări metodologice și că, în ansamblu, nu există dovezi clare și consecvente care să sugereze diferențe de risc relativ între clasele de medicamente cu FVIII, pe baza datelor disponibile. Mai precis, rezultatele obținute din studiul SIPPET și cele obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a confirma existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic sau clinic între clasele de medicamente cu rFVIII și cu pdFVIII, în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor. Deoarece aceste medicamente sunt eterogene, cele afirmate mai sus nu exclud asocierea unor medicamente individuale cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în studii în curs sau viitoare pe pacienți netratați anterior;
- PRAC a remarcat că au fost stabilite eficacitatea și siguranța medicamentelor cu factor VIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie A. Pe baza datelor disponibile, PRAC a considerat că se justifică actualizări ale RCP-urilor pentru medicamentele cu FVIII: punctul 4.4 trebuie modificat pentru a cuprinde o atenționare privind importanța clinică a monitorizării pacienților privind dezvoltarea de inhibitori ai FVIII. Referitor la punctele 4.8 și 5.1, PRAC a constatat că mai multe medicamente cu FVIII

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

includ în prezent trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii clare privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Rezultatele studiilor clinice care nu sunt suficient de solide (de exemplu, care suferă de limitări metodologice) nu trebuie reflectate în informațiile referitoare la medicamentele cu FVIII. PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicamente să fie modificate în consecință. În plus, întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele de uz uman cu FVIII prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor „foarte frecvent” pentru pacienții netratați anterior și, respectiv, „mai puțin frecvent” pentru pacienții tratați anterior, PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicament să fie armonizate pentru a se menționa aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică alte mențiuni.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin factor VIII derivat din plasmă umană și recombinant rămâne favorabil și a recomandat modificarea condițiilor prevăzute în autorizațiile de punere pe piață.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.