

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Iblias 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250/500/1 000/2 000/3 000 IU ľudského koagulačného faktora VIII.

- Jeden ml lieku Iblias 250 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 100 IU (250 IU/2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).
- Jeden ml lieku Iblias 500 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 200 IU (500 IU/2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).
- Jeden ml lieku Iblias 1000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (1000 IU/2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).
- Jeden ml lieku Iblias 2000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (2000 IU/5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).
- Jeden ml lieku Iblias 3000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 600 IU (3000 IU/5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Sila (IU) je stanovená podľa chromogénneho testu v súlade s Európskym liekopisom. Špecifická aktivita lieku Iblias je približne 4 000 IU/mg bielkoviny.

Alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA) s úplnou dĺžkou) je čistený proteín, ktorý obsahuje 2 332 aminokyselín. Vyrába sa rekombinantnou DNA technológiou v obličkových bunkách mláďat škrečkov (*Baby Hamster Kidney*, BHK), do ktorých bol zavedený gén ľudského faktora VIII. Iblias sa pripravuje bez pridania akéhokoľvek proteínu ľudského alebo zvieracieho pôvodu počas procesu bunkovej kultivácie, prečisťovania alebo finálnej formulácie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: pevný, biely až slabo žltý.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Iblías sa môže používať vo všetkých vekových skupinách.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie.

##### Dávkovanie

Dávka a trvanie substitučnej terapie závisia od závažnosti deficitu faktora VIII, miesta a rozsahu krvácania a klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvodených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcemu sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

##### *Individualizovaná liečba*

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity.

Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora VIII (% alebo IU/dl) x prevrátená hodnota pozorovaného zvýšenia aktivity (t. j. 0,5 v prípade zvýšenia o 2,0 %).

Množstvo, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania majú byť vždy zacielené na klinickú účinnosť požadovanú v individuálnych prípadoch.

V prípade nasledujúcich hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny). Nasledujúca tabuľka sa môže použiť ako návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch:

**Tabuľka 1: Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch**

<b>Stupeň hemorágie/ Typ chirurgického výkonu</b>	<b>Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)</b>	<b>Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)</b>
<u>Hemorágia</u>  Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 – 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
<u>Chirurgický výkon</u>  Malý chirurgický výkon vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
Veľký chirurgický výkon	80 - 100 (pred a po operácii)	Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, následne liečba minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

#### *Profylaxia*

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dospelým pacientom dávky 20 až 40 IU lieku Iblis na kg telesnej hmotnosti dva až trikrát týždenne.

V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

#### *Predtým neliečení pacienti*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Iblis u predtým neliečených pacientov nebola doteraz stanovená. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

#### *Pediatrická populácia*

Štúdia bezpečnosti a účinnosti sa vykonávala u detí vo veku od 0 do 12 rokov (pozri časť 5.1); v prípade detí vo veku do 1 roka sú k dispozícii iba obmedzené údaje.

Odporúčané profylaktické dávky sú 20 – 50 IU/kg dvakrát týždenne, trikrát týždenne alebo každý druhý deň podľa individuálnych požiadaviek. Pre pediatrických pacientov vo veku nad 12 rokov sa odporúčajú rovnaké dávky ako pre dospelých.

## Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Iblias sa má aplikovať intravenózne počas 2 až 5 minút v závislosti od celkového objemu. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myšie alebo škrečie proteíny.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Precitlivosť

V súvislosti s používaním lieku Iblias sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

#### Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu *Bethesda Units*) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko rozvoja inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z jedného lieku na iný boli pozorne sledovaní na vznik inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov. Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť

účinná a treba zväziť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

#### Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárných udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä u pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, by mohlo spôsobiť u pacienta prinajmenšom rovnaké riziko upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

#### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zväziť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakteriémie a trombózy v mieste zavedenia katétra. Tieto komplikácie nesúviseli so samotným liekom.

#### Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku Iblis pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

#### Pediatriká populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

#### Obsah sodíka

*Pre silu 250/500/1 000 IU:*

Tento liek obsahuje po rekonštitúcii 0,081 mmol sodíka v injekčnej liekovke s rekonštituovaným roztokom (čo zodpovedá 1,86 mg v injekčnej liekovke). Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate „neobsahuje sodík“.

*Pre silu 2 000/3 000 IU:*

Tento liek obsahuje po rekonštitúcii 0,156 mmol sodíka v injekčnej liekovke s rekonštituovaným roztokom (čo zodpovedá 3,59 mg v injekčnej liekovke). Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate „neobsahuje sodík“.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli hlásené žiadne interakcie liekov obsahujúcich ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA) s inými liekmi.

## 4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie

### Gravidita

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania faktora VIII počas gravidity. Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s faktorom VIII neuskutočnili.

Faktor VIII sa má preto používať počas gravidity, iba ak je to jasne indikované.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa Iblias vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie u zvierat sa neskúmalo. Faktor VIII sa má preto používať počas dojčenia, iba ak je to jasne indikované.

### Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie účinkov lieku Iblias na fertilitu u zvierat a jeho účinok na fertilitu u ľudí nebola stanovená v kontrolovaných klinických skúšaní. Keďže Iblias je náhradný proteín endogénneho faktora VIII, neočakávajú sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

## 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa u pacientov objaví závrat alebo iné symptómy ovplyvňujúce ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým sa účinok nezmierni.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Pozorovali sa reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štípanie v mieste podania infúzie, triašku, začervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot) a v niektorých prípadoch môžu prejsť do závažnej anafylaxie (vrátane šoku).

Môže dôjsť k tvorbe protilátok proti myšiemu a škrečiemu proteínu so súvisiacimi reakciami z precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane lieku Iblias, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu). Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

**Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich liekových reakcií v klinických skúšaníach**

Podľa databázy MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	časté
	Inhibícia faktora VIII	menej časté (PTP)*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácia, sínusová tachykardia	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, brušná nevoľnosť, dyspepsia	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, nepríjemné pocity v hrudi, reakcie v mieste podania injekcie**	časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat	časté
	Dysgeúzia	menej časté
Psychické poruchy	Nespavosť	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, vyrážka***, alergická dermatitída	časté
	Urtikária	menej časté
Poruchy ciev	Začervenanie	menej časté

\*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, do ktorých boli zahrnutí pacienti so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (*previously-treated patients*)

\*\* zahŕňa extravazáciu a hematóm v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania infúzie, pruritus, opuch

\*\*\* vyrážka, erytematózna vyrážka, svrbivá vyrážka

#### *Pediatrická populácia*

V dokončených klinických štúdiách vykonávaných u 71 pediatrických predtým liečených pacientov sa pozorovala u detí podobná frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií ako u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Nehlásili sa žiadne symptómy predávkovania rekombinantným ľudským koagulačným faktorom VIII.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02BD02

#### Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofíliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvýšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Iblias neobsahuje von Willebrandov faktor.

#### Farmakodynamické účinky

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) je u ľudí s hemofíliou predĺžený. Určovanie aPTT je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. Liečba pomocou rFVIII normalizuje aPTT podobne ako v prípade faktora VIII získaného z plazmy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Liečba a prevencia krvácania*

Vykonal sa dve multicentrické, otvorené, skrížené, nekontrolované, randomizované štúdie u predtým liečených dospelých/dospievajúcich so závažnou hemofíliou A (< 1 %) a jedna multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia u predtým liečených detí vo veku < 12 rokov so závažnou hemofíliou A.

Do programu klinického skúšania bolo zahrnutých spolu 204 účastníkov – 153 účastníkov vo veku ≥ 12 rokov a 51 účastníkov vo veku < 12 rokov. 140 účastníkov sa liečilo po dobu najmenej 12 mesiacov a 55 z týchto účastníkov po medián doby 24 mesiacov.

**Tabuľka 3: Spotreba a celkové miery úspešnosti (pacienti liečení iba profylaktickou liečbou)**

	Mladšie deti (0 až < 6 rokov)	Staršie deti (6 až < 12 rokov)	Dospievajúci a dospelí 12 až 65 rokov			Spolu
			Štúdia 1	Štúdia 2 dávkované 2 x/týždeň	Štúdia 2 dávkované 3 x/týždeň	
<b>Počet pacientov</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dávka/profylaktická injekcia, IU/kg BW priemer (min., max.)</b>	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21; 43 IU/ kg)	30 IU/kg (21; 34 IU /kg)	37 IU/kg (30; 42 IU /kg)	32 IU/kg (21; 58 IU/ kg)
<b>ABR – všetky krvácania (priemer, Q1, Q3)</b>	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)
<b>Dávka/injekcia na liečbu krvácania Priemer (min., max.)</b>	39 IU/kg (21, 72 IU/kg)	32 IU/kg (22, 50 IU/kg)	29 IU/kg (13, 54 IU/kg)	28 IU/kg (19, 39 IU/kg)	31 IU/kg (21, 49 IU/kg)	31 IU/kg (13, 72 IU/kg)
<b>Miera úspešnosti*</b>	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR: priemerná ročná miera krvácania (*Annualized Bleed Rate*)

Q1: prvý kvartil, Q3: tretí kvartil

BW: telesná hmotnosť (*Body Weight*)

\*Miera úspešnosti je definovaná ako % úspešne vyliečených krvácaní pomocou  $\leq$  2 infúzií.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický (FK) profil Iblis sa vyhodnocoval u predtým liečených pacientov so závažnou hemofíliou A po podaní dávky 50 IU/kg, a to u 21 účastníkov vo veku  $\geq$  18 rokov, 5 účastníkov vo veku  $\geq$  12 rokov a  $<$  18 rokov a 19 účastníkov vo veku  $<$  12 rokov.

Na základe všetkých dostupných meraní FVIII (z mnohopočetných FK vzoriek a všetkých vzoriek potvrdzujúcich zvýšenie aktivity) uskutočnených počas vykonávania 3 klinických štúdií bol vyvinutý populačný FK model umožňujúci výpočet farmakokinetických parametrov pre pacientov v rôznych štádiách. V tabuľke 4 nižšie sú uvedené FK parametre na základe populačného farmakokinetického modelu.

**Tabuľka 4: FK parametre (geometrická priemerná hodnota (%CV)) na základe chromogénneho testu. \***

FK parameter	≥ 18 rokov N = 109	12 až < 18 rokov N = 23	6 až < 12 rokov N = 27	0 až < 6 rokov N = 24
T <sub>1/2</sub> (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dl)**	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* Na základe odhadov populačných FK parametrov.

\*\*Parameter AUC je vypočítaný pri dávke 50 IU/kg.

Opakované FK merania po 6 až 12 mesiacoch profylaktickej liečby liekom Iblias nenaznačili žiadne relevantné zmeny FK charakteristík po dlhodobej liečbe.

V medzinárodnej štúdií zahŕňajúcej 41 klinických laboratórií sa parametre lieku Iblias v testoch FVIII:C vyhodnocovali a porovnávali s iným liekom obsahujúcim rFVIII s úplnou dĺžkou, ktorý je už uvedený na trh. Pre oba lieky sa zistili konzistentné výsledky. FVIII:C lieku Iblias možno merať v plazme pomocou jedноступňového testu koagulácie aj pomocou chromogénneho testu použitím štandardných laboratórnych metód.

Analýza všetkých zaznamenaných zvýšení aktivity (*incremental recoveries*) u predtým liečených pacientov preukázala priemerný nárast u Iblias o > 2 % (> 2 IU/dl) na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy. V priebehu 6- až 12-mesačného obdobia liečby sa nepozorovala žiadna relevantná zmena.

**Tabuľka 5: Výsledky zvýšení aktivity (*incremental recoveries*) vo fáze III**

Počet pacientov	N = 115
Výsledky chromogénneho testu Medián, (Q1, Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Výsledky jednofázového testu Medián, (Q1, Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, *in vitro* genotoxicity a toxicity po krátkodobom opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní trvajúce dlhšie než 5 dní, štúdie reprodukčnej toxicity a štúdie karcinogenity sa neuskutočnili. Takéto štúdie sa nepovažujú za zmysluplné z dôvodu tvorby protilátok proti heterológnemu ľudskému proteínu u zvierat. (Navyše FVIII je telu vlastný proteín a nie je o ňom známe, že by spôsobil nejaké reprodukčné alebo karcinogénne účinky.)

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

Sacharóza

Histidín

Glycín

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Polysorbát 80

#### Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Na rekonštitúciu a aplikáciu injekcie sa môžu použiť len dodávané infúzne súpravy, pretože môže dôjsť ku zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského rekombinantného koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii bola preukázaná počas 3 hodín pri izbovej teplote. Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávaní lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Po rekonštitúcii neuchovávajú v chladničke.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri teplote do 25 °C obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu**

Každé balenie Iblias obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka typu 1 z číreho skla so sivou zátkou z halogénbutylovej gumovej zmesi s hliníkovým uzáverom)
- jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (6 ml injekčná liekovka z číreho skla typu 1 so zátkou z chlórbutylovej gumovej zmesi s hliníkovým uzáverom)
- doplnkové balenie, ktoré obsahuje:
  - 1 prepúšťací filter 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 venepunkčnú sadu
  - 1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku
  - 2 tampóny navlhčené alkoholom na jednorazové použitie

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s liekom Iblias.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

Prášok Iblias sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml alebo 5 ml vody na injekciu) pomocou dodaného sterilného prepúšťacieho filtra pre injekčnú liekovku. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte Iblias, ak sú v roztoku viditeľné častice alebo zákal.

Po rekonštitúcii sa roztok natiahne prostredníctvom prepúšťacieho filtra z injekčnej liekovky do sterilnej jednorazovej injekčnej striekačky (obe sú dodané). Iblias sa má rekonštituovať a podávať so zložkami (adaptér na injekčnú liekovku, injekčná liekovka s vodou na injekciu, jednorazová injekčná striekačka, venepunkčná sada) dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrovanie sa dosahuje pomocou adaptéra na injekčnú liekovku.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. február 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley  
CA 94710  
USA

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Štúdia účinnosti lieku po registrácii: Za účelom preverenia bezpečnosti a účinnosti lieku Iblias u predtým neliečených pacientov má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky prebiehajúcej štúdie "13400 - Leopold Kids Part B"	12/2018
Štúdia účinnosti lieku po registrácii: Za účelom preverenia bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby liekom Iblias má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky prebiehajúcej štúdie "13400 - Leopold Kids extension"	12/2020

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Iblias 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Iblias 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

#### 2. LIEČIVÁ

1 injekčná liekovka: 250 IU alfaoktokogu (100 IU/ml po rekonštitúcii).  
1 injekčná liekovka: 500 IU alfaoktokogu (200 IU/ml po rekonštitúcii).  
1 injekčná liekovka: 1 000 IU alfaoktokogu (400 IU/ml po rekonštitúcii).  
1 injekčná liekovka: 2 000 IU alfaoktokogu (400 IU/ml po rekonštitúcii).  
1 injekčná liekovka: 3 000 IU alfaoktokogu (600 IU/ml po rekonštitúcii).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Sacharóza, histidín, glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, polysorbát 80.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.  
1 injekčná liekovka s 2,5 ml vody na injekciu.  
1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu.  
Jedna aplikačná súprava obsahuje:  
- 1 prepúšťací filter 20/20 [Mix2Vial]  
- 1 venepunkčnú sadu  
- 1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku  
- 2 tampóny navlhčené alkoholom na jednorazové použitie

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie. Len na jednorazové podanie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C): .....

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu expirácie uvedeného na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum expirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Iblias 250  
Iblias 500  
Iblias 1000  
Iblias 2000  
Iblias 3000

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Iblias 250 IU prášok na injekčný roztok  
Iblias 500 IU prášok na injekčný roztok  
Iblias 1000 IU prášok na injekčný roztok  
Iblias 2000 IU prášok na injekčný roztok  
Iblias 3000 IU prášok na injekčný roztok  
rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)  
Intravenózne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

250 IU (alfaoktokog) (100 IU/ml po rekonštitúcii).  
500 IU (alfaoktokog) (200 IU/ml po rekonštitúcii).  
1 000 IU (alfaoktokog) (400 IU/ml po rekonštitúcii).  
2 000 IU (alfaoktokog) (400 IU/ml po rekonštitúcii).  
3 000 IU (alfaoktokog) (600 IU/ml po rekonštitúcii).

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA S VODOU NA INJEKCIU**

**1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA**

Voda na injekciu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2,5 ml [na rekonštitúciu síl 250/500/1 000 IU]

5 ml [na rekonštitúciu síl 2 000/3 000 IU]

**6. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Iblias 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**Iblias 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**Iblias 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**Iblias 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**Iblias 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
Rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Iblias a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Iblias
3. Ako používať Iblias
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iblias
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Iblias a na čo sa používa**

Iblias je liek, ktorý obsahuje liečivo ľudský rekombinantný koagulačný faktor VIII, tiež nazývaný alfaoktokog. Iblias sa pripravuje rekombinantnou technológiou bez pridania akýchkoľvek zložiek ľudského alebo zvieracieho pôvodu počas výrobného procesu. Faktor VIII je proteín, ktorý sa prirodzene nachádza v krvi a pomáha jej zrážaniu.

Iblias sa používa na liečbu a prevenciu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Iblias

### Nepoužívajte Iblias

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 a na konci časti 2).
- ak ste alergický na myšie alebo škrečie bielkoviny.

Nepoužívajte Iblias, ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z vyššie uvedených prípadov. Ak si nie ste ničím istý, pred použitím tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom.

### Upozornenia a opatrenia

**Buďte zvlášť opatrný pri používaní Iblias a poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak:**

- máte pocit napätia v hrudníku, závrat (vrátane prípadov pri vstávaní zo sedu alebo ľahu), žihľavku, svrbivé vyrážky (urtikária), sipot alebo pocit nevoľnosti alebo mdloby. Môžu to byť prejavy zriedkavej závažnej náhlejšej alergickej reakcie (anafylaktická reakcia) na liek Iblias. Ak toto nastane, okamžite **prerušite podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.
- vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou lieku Iblias. Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabraňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku Iblias pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII na iný liek. Ak meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca.
- budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD) na podanie lieku Iblias. Môže u vás existovať riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakteriémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

### Iné lieky a Iblias

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Deti a dospievajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre pacientov všetkých vekových kategórií, dospelých aj deti.

### Tehotenstvo a dojčenie

S používaním liekov obsahujúcich faktor VIII počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti, pretože hemofília A sa vyskytuje u žien iba zriedkavo. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Liek Iblias by nemal ovplyvňovať plodnosť u pacientov mužského ani ženského pohlavia, pretože liečivo, ktoré obsahuje, sa vyskytuje prirodzene v ľudskom tele.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak sa u vás objaví závrat alebo iné príznaky ovplyvňujúce vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým sa účinok nezmierni.

### **Iblias obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke a je preto považovaný za v podstate „bez obsahu sodíka“.

### **Dokumentácia**

Pri každom použití lieku Iblias sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

## **3. Ako používať Iblias**

Liečbu liekom Iblias začína lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hemofiliou A. Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

#### *Liečba krvácania*

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi. Lekár má vždy upraviť dávku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Dávka a frekvencia používania lieku Iblias závisia od mnohých faktorov, ako napríklad:

- vaša telesná hmotnosť,
- závažnosť hemofílie,
- miesto krvácania a jeho závažnosť,
- či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte,
- požadovaná hladina faktora VIII.

#### *Prevenia krvácania*

Ak používate Iblias na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva injekčne dva- alebo trikrát týždenne. V niektorých prípadoch sa však, najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

#### *Laboratórne testy*

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie náhradnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

#### *Použitie u detí a dospievajúcich*

Iblias sa môže používať u detí všetkých vekových kategórií. U detí vo veku do 12 rokov môžu byť potrebné vyššie dávky alebo častejšie injekcie.

#### *Pacienti s inhibítormi*

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšiu dávku lieku Iblias. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie iného lieku.

Ak chcete získať viac informácií, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Nezvyšujte dávku lieku Iblias, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez predchádzajúcej konzultácie so svojím lekárom.

#### *Dĺžka liečby*

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať. Liečba hemofílie liekom Iblias je zvyčajne celoživotná.

#### **Ako sa Iblias podáva**

Tento liek je určený na injekčné podanie do žily počas 2 až 5 minút v závislosti od celkového objemu a vášho komfortu a má sa použiť do 3 hodín po príprave roztoku.

#### *Ako sa Iblias pripravuje na podanie*

Používajte len položky, ktoré sú súčasťou každého balenia tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.

Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. **Filtrovanie** sa vykonáva pomocou adaptéra Mix2Vial.

Tento liek sa **nesmie** miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky, v ktorých sú viditeľné častice alebo sú zakalené. Dodržujte presne pokyny svojho lekára a **podrobné pokyny na rozpustenie a podávanie uvedené na konci tejto písomnej informácie**.

#### **Ak použijete viac Iblias, ako máte**

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

Ak ste použili viac Iblias, ako ste mali, povedzte o tom, prosím, svojmu lekárovi.

#### **Ak zabudnete použiť Iblias**

- Podajte si svoju ďalšiu dávku a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Nepoužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete používať Iblias**

**Neprestaňte** používať Iblias bez predchádzajúcej konzultácie so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Najzávažnejšími** vedľajšími účinkami sú **alergické reakcie** alebo anafylaktický šok (menej častá závažná alergická reakcia ovplyvňujúca tlak krvi a dýchanie). Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, **okamžite zastavte injekciu/infúziu a okamžite sa porad'te so svojim lekárom**. Ktorýkoľvek z nasledovných príznakov **počas injekcie/infúzie** môže byť prvým príznakom alergickej a anafylaktickej reakcie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody,
- závrat,
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní),
- nevoľnosť.

U pacientov, ktorí sa v minulosti liečili faktorom VIII (viac ako 150 dní liečby), sa menej často (menej ako 1 zo 100 pacientov) môžu vytvoriť inhibičné protilátky (pozri časť 2). Ak k tomu dôjde, váš liek nemusí správne pôsobiť a môže sa u vás prejavíť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky:**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zväčšené lymfatické uzliny (opuch pod kožou v oblasti krku, podpažšia alebo slabín)
- srdcové palpitácie (pocit silného, rýchleho alebo nepravidelného búšenia srdca)
- rýchly srdcový rytmus
- bolesť alebo nepríjemný pocit v žalúdku
- zažívacie problémy
- horúčka
- bolesť alebo nepríjemný pocit v hrudi
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. podkožné krvácanie, intenzívne svrbenie, opuch, pocit pálenia, prechodné sčervenenie)
- bolesť hlavy
- závrat
- problémy so zaspávaním
- vyrážka / svrbivá vyrážka

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergické reakcie vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie
- dysgeúzia (porucha chuti)
- urtikária (svrbivá vyrážka)
- začervenanie (sčervenanie tváre)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Iblias

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.  
Tento liek uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas obmedzenej doby 12 mesiacov. Ak budete uchovávať tento liek pri izbovej teplote, čas použiteľnosti tohto lieku skončí po 12 mesiacoch alebo k dátumu expirácie, ak nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok **neuchovávať** v chladničke. Rozpustený roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

**Nepoužívajte** tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

**Nepoužívajte** tento liek, ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

**Nelikvidujte** lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Iblias obsahuje

#### *Prášok*

**Liečivo** je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog). Každá injekčná liekovka Iblias obsahuje nominálne 250, 500, 1 000, 2 000 alebo 3 000 IU alfaoktokogu.

**Ďalšie** zložky sú sacharóza, histidín, glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, polysorbát 80 (*pozri koniec časti 2*).

#### *Rozpúšťadlo*

Voda na injekciu.

### Ako vyzerá Iblias a obsah balenia

Iblias sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý, biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Po rozpustení je roztok číry.

Pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením tohto lieku.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

**Výrobca**  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemecko



Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

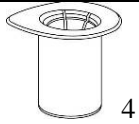
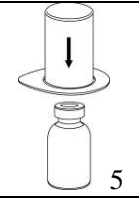
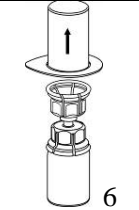
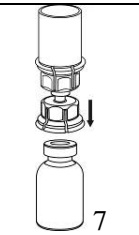
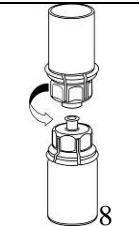
**United Kingdom**



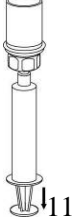

CSL Behring UK Limited  
Tel: +44 (0)1444 447405

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

**Podrobné pokyny na rozpúšťanie a podávanie lieku Iblis pomocou adaptéra Mix2Vial:**

1.	Umyte si dobre ruky mydlom a teplou vodou.	
2.	Zahrejte obe uzatvorené injekčné liekovky vo svojich rukách na príjemnú teplotu (neprekračujte 37 °C).	
3.	Z injekčných liekoviek s liekom a rozpúšťadlom odstráňte odklápacie viečka a zátky ošetríte antiseptickým roztokom. Pred otvorením balenia adaptéra Mix2Vial ich nechajte uschnúť.	
4.	Otvorte balenie adaptéra Mix2Vial odlepením krytu. Adaptér Mix2Vial <b>nevyberajte</b> z blistrového balenia!	
5.	Postavte <b>injekčnú liekovku s rozpúšťadlom</b> na rovný a čistý povrch a pevne ju uchopte. Uchopte adaptér Mix2Vial spolu s blistrovým balením a zatlačte hrot konca <b>modrého</b> adaptéra <b>priamo smerom nadol</b> cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.	
6.	Opatrne vyberte blistrové balenie zo súpravy adaptéra Mix2Vial jeho uchopením za okraj a vytiahnutím <b>zvislo</b> smerom nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba blistrové balenie, a nie súpravu adaptéra Mix2Vial.	
7.	Položte <b>injekčnú liekovku s liekom</b> na rovný a pevný povrch. Prevráťte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojenou súpravou adaptéra Mix2Vial a zatlačte hrot <b>priehľadného</b> konca adaptéra <b>priamo smerom nadol</b> cez zátku injekčnej liekovky s liekom. Rozpúšťadlo automaticky pretečie do injekčnej liekovky s liekom.	
8.	Jednou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s liekom, druhou rukou uchopte časť s rozpúšťadlom a súpravu opatrne rozskrutkujte otáčaním proti smeru hodinových ručičiek na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom spolu s nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial zlikvidujte.	

<p>9. Injekčnú liekovku s liekom a nasadeným transparentným adaptérom opatrným krúžením premiešavajte, až kým sa látka úplne nerozpustí. Nepretrepávajte. Pred podaním vizuálne skontrolujte, či roztok neobsahuje pevné častice a či nedošlo k zmene jeho sfarbenia. Nepoužívajte roztoky, v ktorých sú viditeľné častice alebo sú zakalené.</p>	 <p style="text-align: right;">9</p>
<p>10. Do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky natiahnite vzduch. Injekčnú liekovku s liekom podržte zvislo a k prípojke Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku otáčaním v smere hodinových ručičiek. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.</p>	 <p style="text-align: right;">10</p>
<p>11. Počas držania stlačeného piesta injekčnej striekačky obráťte súpravu hore dnom a pomalým vyťahovaním piesta natiahnite roztok do injekčnej striekačky.</p>	 <p style="text-align: right;">11</p>
<p>12. Po natihnutí roztoku do injekčnej striekačky pevne uchopíte tubus injekčnej striekačky (piest injekčnej striekačky držte stále nasmerovaný nadol) a odpojte priehľadný adaptér súpravy Mix2Vial od injekčnej striekačky odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek. Injekčnú striekačku podržte v zvislej polohe a stláčaním piesta z nej vytlačte všetok vzduch.</p>	 <p style="text-align: right;">12</p>
<p>13. Priložte škrtidlo na rameno.</p>	
<p>14. Určte miesto vpichu a očistite kožu tampónom navlhčeným alkoholom.</p>	
<p>15. Napichnete žilu a zaistite venepunkčnú sadu náplast'ou.</p>	
<p>16. Krv nechajte vytekať do otvoreného konca venepunkčnej sady a potom pripojte injekčnú striekačku s roztokom. Dbajte na to, aby sa do injekčnej striekačky nedostala žiadna krv.</p>	
<p>17. Odstráňte škrtidlo.</p>	
<p>18. Roztok podajte injekčne do žily počas 2 až 5 minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania injekcie sa má určiť podľa vášho komfortu, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml za minútu.</p>	
<p>19. Ak je treba podať ďalšiu dávku, použite novú injekčnú striekačku s liekom rekonštituovaným podľa popisu uvedeného vyššie.</p>	
<p>20. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pevne pridržiajte tampón v mieste vpichu na natihnutom ramene po dobu približne 2 minút. Nakoniec priložte na miesto vpichu malý tlakový obväz a zvažte, či je potrebná náplast'.</p>	

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Liečba vrodenej hemofílie je v súčasnosti založená na profylaktickej alebo akútnej náhradnej terapii koagulačným faktorom VIII (FVIII). Substitučná liečba FVIII sa dá vo všeobecnosti rozdeliť do dvoch širokých skupín výrobkov; odvodené z plazmy (pdFVIII) a rekombinantné (rFVIII) FVIII. V rámci Európskej únie je na použitie schválená široká škála výrobkov pdFVIII a rFVIII.

Hlavnou komplikáciou liečby FVIII je výskyt IgG aloprotilátok (inhibítorov), ktoré neutralizujú aktivitu FVIII, čo spôsobuje stratu kontroly nad procesom krvácania. Liečba pacientov, u ktorých sa vyvinuli inhibítory si vyžaduje opatrnú individuálnu liečbu a môže byť rezistentná na liečbu.

Liečba pdFVIII a rFVIII môže viesť k vzniku inhibítorov (testované Nijmegenovou metódou Bethesdovej skúšky, s definíciou  $\geq 0,6$  jednotiek Bethesda (BU) pre „inhibítory s nízkym titrom“ a  $>5$  BU pre „inhibítory s vysokým titrom“).

Tvorba inhibítorov u pacientov s hemofíliou A, ktorí dostávajú výrobky FVIII, nastáva väčšinou u predtým neliečených pacientov (PUP) alebo u minimálne liečených pacientov (MTP), ktorí sú stále v rámci prvých 50 dní expozície (ED) liečbe. Výskyt inhibítorov je menej pravdepodobný u predtým liečených pacientov (PTP).

Známe rizikové faktory vzniku inhibítorov je možné rozdeliť podľa pacientov a faktorov súvisiacich s liečbou:

- Rizikové faktory súvisiace s pacientom zahŕňajú typ mutácie génu F8, závažnosť hemofílie, etnický pôvod, rodinnú anamnézu vzniku inhibítorov a prípadne konštitúciu HLA-DR (ľudský leukocytový antigén - súvisiaci s antigénom D).
- Faktory súvisiace s liečbou zahŕňajú intenzitu expozície, počet dní expozície (ED) liečbe), akútnu liečbu, ktorá predstavuje väčšie riziko ako profylaxia, najmä v súvislosti s nebezpečnými príznakmi, ako sú úrazy, alebo operácie, a nízky vek pri prvom liečení predstavuje vyššie riziko.

To, či existujú významné rozdiely v riziku vzniku inhibítorov medzi rôznymi typmi substitučného výrobku FVIII, zostáva neisté. Rozdiely medzi výrobkami v každej triede FVIII a následne rozdielne riziká medzi jednotlivými výrobkami sú biologicky možné. Trieda pdFVIII pozostáva z výrobkov s alebo bez Von Willebrandovho faktora (VWF) a tie s VWF obsahujú rôzne množstvo VWF. Niektoré experimentálne štúdie naznačujú význam VWF pri ochrane epitopov FVIII od rozpoznávania buniek prezentujúcich antigén, čím sa znižuje imunogénnosť, aj keď to zostáva zatiaľ v teoretickej rovine. VWF nie je prítomný v rFVIII, ale v rámci triedy rFVIII existuje výrazná heterogénnosť, napríklad v dôsledku rôznych použitých výrobných postupov so širokou škálou výrobkov od rôznych výrobcov vyrobených za posledných 20 rokov. Tieto odlišné výrobné postupy (vrátane rôznych bunkových línii používaných na prípravu výrobkov rFVIII) môžu teoreticky viesť k rôznej imunogénnosti.

V máji 2016 bola v New England Journal of Medicine zverejnená otvorená randomizovaná kontrolovaná štúdia zameraná na skúmanie výskytu inhibítorov medzi dvoma triedami (výrobky

pdFVIII a rFVIII).<sup>1</sup> Táto štúdia, známa ako štúdia SIPPET („Prieskum inhibítorov u batoliat vystavených výrobkom odvodeným z plazmy“), bola uskutočnená s cieľom vyhodnotiť relatívne riziko inhibítorov u pacientov liečených pdFVIII v porovnaní s rFVIII. Zistilo sa, že pacienti liečení rFVIII výrobkami mali o 87 % vyšší výskyt všetkých inhibítorov než pacienti liečení pdFVIII (ktorý obsahoval VWF) (pomer rizika, 1,87; 95 % IS, 1,17 až 2,96).

Dňa 6. júla 2016 podal Paul-Ehrlich-Institut v Nemecku žiadosť podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe údajov z farmakovigilancie a požiadal výbor PRAC o posúdenie možného vplyvu výsledkov štúdie SIPPET na registráciu príslušných výrobkov FVIII a o vydanie odporúčania o tom, či by sa mali zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či by sa mali vykonať akékoľvek opatrenia na minimalizáciu rizika. Podnet sa sústreďuje na riziko vzniku inhibítorov u PUP.

V nadväznosti na nedávne zverejnenie štúdie SIPPET boli držiteľia rozhodnutia o registrácii požiadaní, aby posúdili potenciálny vplyv výsledkov tejto štúdie a iných relevantných bezpečnostných údajov o tvorbe inhibítorov u PUP na registráciu ich FVIII výrobkov vrátane zváženia opatrení na minimalizáciu rizika.

Vedúci autori štúdie SIPPET boli tiež vyzvaní, aby odpovedali na otázky týkajúce sa metodiky a zistení štúdie a predložili svoje závery na plenárnom zasadnutí PRAC vo februári 2017. Informácie poskytnuté vedúcimi autormi štúdie SIPPET v priebehu podania podnetu boli PRAC zohľadnené aj pri príprave tohto záveru.

### ***Klinická diskusia***

#### *Publikované pozorovacie štúdie*

Odpovede držiteľov rozhodnutia o registrácii sa týkali množstva publikovaných pozorovacích štúdií (medzi inými CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), ktoré sa snažili vyhodnotiť akékoľvek rozdielne riziká vzniku inhibítorov medzi výrobkami v triede pdFVIII a rFVIII, ako aj rozdielne riziká vzniku inhibítorov v rámci triedy rFVIII.

Tieto štúdie priniesli odlišné výsledky a sú poznačené obmedzeniami pozorovacích štúdií a najmä z novej selektnej zaujatosti. Riziko vzniku inhibítorov je multifaktoriálne (okrem akéhokoľvek možného rizika špecifického pre daný výrobok) a takéto štúdie neboli vždy schopné zhromažďovať informácie o relevantných kovariátoch a podľa toho upravovať analýzy; zvyšné matúce faktory nevyhnutne predstavujú významný stupeň neistoty. Okrem toho v priebehu času došlo k zmenám vo výrobnom procese jednotlivých výrobkov a zmenám v režimoch liečby medzi centrami, preto nie je vždy možné porovnávať „podobné výrobky“. Tieto faktory sťažujú kontrolu týchto štúdií a interpretáciu výsledkov.

V štúdiu spoločnosti CANAL<sup>2</sup> sa nenašiel žiadny dôkaz rozdielu v triede, vrátane výrobkov pdFVIII so značným množstvom von Willebrandovho faktora; pre klinicky relevantné inhibítory bol adjustovaný pomer rizika 0,7 (95 % IS 0,4-1,1) a pre inhibítory s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU) 0,8 (95 % IS 0,4-1,3).

---

<sup>1</sup> 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)

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

V štúdií RODIN/Pednet<sup>3</sup> sa takisto nenašiel žiadny dôkaz rozdielu tried v riziku vzniku inhibítora medzi všetkými pdFVIII a všetkým rFVIII; pre klinicky relevantné inhibítory bol upravený pomer rizika 0,96 (95 % IS 0,62-1,49) a pre inhibítory s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU/ml) 0,95 (95 % 0,56-1,61). V štúdií sa však našiel dôkaz zvýšeného rizika inhibítora (celkový a vysoký titer) pre rFVIII alfaoktokogu 2. generácie (liek Kogenate FS/Helixate NexGen) v porovnaní s rFVIII alfaoktokogu 3. generácie (výhradne na základe údajov pre liek Advate).

Podobne ako pri štúdií RODIN/Pednet, v štúdií UKHCDO sa zistilo významné zvýšenie rizika inhibítora (všetkých a tých vysokým titrom) pre liek Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII 2. generácie) v porovnaní s liekom Advate (rFVIII 3. generácie). Aj keď toto sa stalo nevýznamným, keď boli vylúčení UK pacienti (tiež zaradení do štúdie RODIN/Pednet). Objavili sa tiež dôkazy zvýšeného rizika pri lieku Refacto AF (ďalší rFVIII 3. generácie) v porovnaní s liekom Advate, ale iba pre vznik všetkých inhibítora. Podobne ako pri štúdií UKHCDO, štúdia FranceCoag tiež nezistila žiadne štatisticky významne zvýšené riziko pre akékoľvek výrobky rFVIII v porovnaní s liekom Advate, keď boli vylúčení francúzski pacienti (aj v štúdií RODIN/Pednet).

Pred súčasným podaním podnetu sa konštatovalo, že výbor PRAC už zvažil dôsledky štúdií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag pre registráciu výrobkov FVIII v EÚ. V roku 2013 dospel výbor PRAC k záveru, že nálezy štúdií RODIN/Pednet neboli dostatočne robustné na podporu záveru, že liek Kogenate FS/Helixate NexGen bol spojený so zvýšeným rizikom vzniku inhibítora faktora VIII v porovnaní s inými liekmi. V roku 2016 výbor PRAC zvažil zistenia metaanalýzy všetkých troch štúdií (štúdie RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag) a opäť dospel k záveru, že v súčasnosti dostupné dôkazy nepotvrdzujú, že liek Kogenate Bayer/Helixate NexGen sa spája so zvýšeným rizikom inhibítora faktora VIII v porovnaní s inými výrobkami na báze rekombinantného faktora VIII u PUP.

#### *Štúdie zadávané držiteľmi rozhodnutia o registrácii*

Držitelia rozhodnutia o registrácii poskytli analýzu vzniku inhibítora s nízkym a vysokým titrom u PUP s ťažkou hemofíliou A (FVIII < 1 %) zo všetkých klinických štúdií a pozorovacích štúdií vykonaných s ich výrobkami spolu s kritickou diskusiou o obmedzeniach týchto štúdií.

Údaje pochádzali z veľmi širokého spektra heterogénnych štúdií naprieč výrobkami a v priebehu času. Mnohé z týchto štúdií boli malého rozsahu a neboli špecificky navrhnuté na posúdenie rizika vzniku inhibítora u PUP s ťažkou hemofíliou A. Štúdie boli vo väčšine prípadov s jediným ramenom a neposkytli údaje na vykonanie komparatívnej analýzy (buď medzi pdFVIII a rFVIII ako porovnanie tried, alebo porovnanie v rámci triedy rFVIII). Avšak všeobecné odhady miery vzniku inhibítora z týchto štúdií pre jednotlivé výrobky sú v podstate v súlade so zisteniami z veľkých pozorovacích štúdií.

Z väčších a relevantnejších štúdií s výrobkami pdFVIII sa pozoroval výskyt inhibítora (často neboli stanovené, či sú s vysokým, alebo nízkym titrom) v rozmedzí od 3,5 do 33 %, pričom väčšina z nich bola okolo 10 až 25 %. V mnohých prípadoch však bolo poskytnutých málo informácií o metódach, populáciách pacientov a charaktere inhibítora na posúdenie informácií

<sup>3</sup> 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>



v kontexte novších publikovaných údajov. Pre väčšinu výrobkov rFVIII sú dostupné nové a relevantnejšie informácie z klinických skúšok u PUP. Výskyt inhibítorov v týchto štúdiách sa pohybuje od 15 do 38 % pre všetky inhibítory a 9 až 22,6 % pre inhibítory s vysokým titrom; t. j. v rozsahu „veľmi častý“.

Výbor PRAC tiež zvažoval priebežné výsledky predložené držiteľmi rozhodnutia o registrácii z prebiehajúcich štúdií z CSL (CRD019\_5001) a Bayer (Leopold KIDS, 13400, part B.).

PRAC okrem toho skúmala klinické skúšky a vedeckú literatúru týkajúcu sa *de novo* vzniknutých inhibítorov u PTP. Analýzou sa preukázalo, že frekvencia vzniku inhibítorov je oveľa nižšia u PTP v porovnaní s PUP. Z dostupných údajov vyplynulo, že v mnohých štúdiách vrátane registra EUHASS (Iorio A, 2017<sup>4</sup>, Fischer K, 2015<sup>5</sup>) by sa frekvencia mohla klasifikovať ako „menej častá“.

### *Štúdia EAGER*

Štúdia SIPPET bola otvorená, randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia, ktorá skúmala výskyt neutralizujúcich aloprotilátok u pacientov s ťažkou vrodenou hemofíliou A (plazmatická koncentrácia FVIII < 1 %) buď s použitím koncentrátov pdFVIII alebo rFVIII. Do štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí spĺňali kritériá (<6 rokov, muž, ťažká hemofília A, žiadna predchádzajúca liečba akýmkoľvek koncentrátom FVIII alebo len minimálna liečba krvnými zložkami), zo 42 pracovísk. Primárnymi a sekundárnymi výsledkami, ktoré boli hodnotené v štúdiu, boli výskyt všetkých inhibítorov ( $\geq 0,4$  BU/ml) a výskyt inhibítorov s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU/ml).

Inhibítory sa vyvinuli u 76 pacientov, z ktorých 50 malo inhibítory s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU). Inhibítory sa vyvinuli u 29 zo 125 pacientov liečených pdFVIII (20 pacientov malo inhibítory s vysokým titrom) a u 47 zo 126 pacientov liečených rFVIII (30 pacientov malo inhibítory s vysokým titrom). Kumulatívna incidencia všetkých inhibítorov bola 26,8 % (95 % interval spoľahlivosti [IS], 18,4 až 35,2) pri pdFVIII a 44,5 % (95 % IS, 34,7 až 54,3) pri rFVIII; kumulatívna incidencia inhibítorov s vysokým titrom bola 18,6 % (95 % IS, 11,2 až 26,0) a 28,4 % (95 % CI, 19,6 až 37,2). V regresných modeloch podľa Coxa pre primárny parameter všetkých inhibítorov bol rFVIII spojený s o 87 % vyššou incidenciou ako pdFVIII (pomer rizika, 1,87; 95 % CI, 1,17 až 2,96). Táto spojitosť bola tiež pozorovaná pri multivariabilnej analýze. Pre inhibítory s vysokým titrom bol pomer rizika 1,69 (95 % IS, 0,96 až 2,98).

### *Ad hoc stretnutie expertnej skupiny*

Výbor PRAC posudzoval názory vyjadrené expertmi počas ad hoc stretnutia. Skupina expertov zastávala názor, že sa zohľadnili relevantné dostupné zdroje údajov. Expertná skupina uviedla, že sú potrebné ďalšie údaje na zistenie, či existujú klinicky významné rozdiely vo frekvencii vzniku

---

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

<sup>5</sup> 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.

inhibítorov medzi rôznymi výrobkami na báze faktora VIII, a že tieto údaje by sa v zásade mali zhromažďovať oddelene pre jednotlivé výrobky, pretože stupeň imunogenicity sa bude ťažko generalizovať naprieč triedami výrobkov (t. j. rekombinantné v porovnaní s plazmatickými).

Experti sa tiež zhodli na tom, že stupeň imunogenicity rôznych výrobkov bol celkovo adekvátne popísaný v pozmeňujúcich a doplňujúcich návrhoch súhrnu charakteristických vlastností lieku predložených PRAC, ktoré zdôrazňujú klinický význam vzniku inhibítorov (najmä inhibítorov s nízkym titrom v porovnaní s inhibítormi s vysokým titrom), ako aj frekvenciu „veľmi časté“ u PUP a „menej časté“ u PTP. Experti tiež navrhli štúdie, ktoré by mohli ďalej charakterizovať imunogénne vlastnosti liekov s faktorom VIII (napr. mechanistické, pozorovacie štúdie).

### ***Diskusia***

Výbor PRAC usúdil, že ako prospektívne randomizované skúšanie sa štúdia SIPPET vyhýbala mnohým obmedzeniam návrhov pozorovacích štúdií a štúdií založených na registri, ktoré sa doteraz vykonali na vyhodnotenie rizika vzniku inhibítorov u PUP. Výbor PRAC je však toho názoru, že existujú nejasnosti v súvislosti so zisteniami štúdie SIPPET, ktoré vylučujú záver, že existuje zvýšené riziko vzniku inhibítorov u PUP liečených rFVIII výrobkami v porovnaní s výrobkami pFVIII, ktoré sa sledovali v tomto klinickom skúšaní, viď nižšie:

- Analýza SIPPET neumožňuje robiť závery špecifické pre daný výrobok, pretože sa týka iba malého počtu určitých výrobkov FVIII. Štúdia nebola navrhnutá a pripravená na to, aby generovala dostatok údajov špecifických pre daný výrobok a na základe toho vyvodila závery o riziku vzniku inhibítorov pre jednotlivé výrobky. Konkrétne, iba 13 pacientov (10 % ramena FVIII) dostalo výrobok rFVIII 3. generácie. Napriek nedostatku robustných dôkazov na potvrdenie rozdielnosti rizika medzi výrobkami rFVIII však nie je možné vylúčiť rozdielne riziká, pretože ide o heterogénnu triedu výrobkov s rozdielmi v zložení a vo formuláciách. Preto existuje vysoký stupeň neistoty okolo extrapolácie nálezov SIPPET na celú triedu rFVIII, najmä na nedávno schválené výrobky rFVIII, ktoré neboli zahrnuté do skúšania SIPPET.
- Štúdia SIPPET má metodické obmedzenia, obzvlášť v súvislosti s tým, či proces randomizácie (veľkosť bloku 2) mohol v štúdiu zaviesť výberovú zaujatosť.
- Vyskytli sa aj odchýlky od záväzného protokolu a plánu štatistickej analýzy. Výhrady týkajúce sa štatistickej analýzy zahŕňajú skutočnosť, že neboli zverejnené žiadne vopred špecifikované primárne analýzy a skutočnosť, že štúdia bola ukončená skoro po uverejnení štúdie RODIN, ktorá naznačila, že liek Kogenate FS môže byť spojený so zvýšeným rizikom tvorby inhibítorov. Hoci tomu nebolo možné zabrániť, predčasné ukončenie otvoreného skúšania zvýši možnosť zaujatosti skúšajúceho a zvyšuje pravdepodobnosť zistenia účinku, ktorý nie je prítomný.
- Liečebné režimy v EÚ sú odlišné od režimov v štúdiu SIPPET. Preto je relevantnosť pre klinickú prax v EÚ pochybná (a teda aj pre výrobky, na ktoré sa vzťahuje tento postup). Nie je isté, či sa zistenia SIPPET môžu extrapolovať na riziko vzniku inhibítorov u PUP v súčasnej klinickej praxi v EÚ, pretože v predchádzajúcich štúdiách boli ako rizikové faktory pre vznik inhibítorov uvádzané rôzne alternatívy a intenzita liečby. Je dôležité, že SPC v EÚ nezahŕňajú modifikovanú profylaxiu (ako je definované v štúdiu SIPPET) ako

schválené dávkovanie a vplyv zdanlivej nerovnováhy v nešpecifikovaných iných kombináciách liečebných modalít na nálezy SIPPET je nejasný. Preto zostáva neisté, či by sa rovnaký rozdiel v riziku vzniku inhibítorov pozorovaný v štúdií SIPPET ukázal aj u populácií pacientov liečených v rámci štandardnej starostlivosti v iných krajinách, kde sa spôsob liečby (t. j. primárna profylaxia) líši od spôsobu liečby v štúdií. Dodatočné objasnenie poskytnuté autormi štúdie SIPPET nerieši túto neistotu úplne.

Po zvážení vyššie uvedených výsledkov štúdie SIPPET, publikovanej literatúry a všetkých informácií predložených držiteľmi rozhodnutia o registrácii, ako aj názorov expertov vyjadrených na expertnom *ad hoc* stretnutí, výbor PRAC dospel k záveru, že:

- Vznik inhibítorov je identifikované riziko spojené s výrobkami pdFVIII aj rFVIII. Hoci klinické štúdie pre niektoré konkrétne výrobky zistili obmedzený počet prípadov vzniku inhibítorov, ide skôr o malé štúdie s metodickými obmedzeniami alebo o štúdie, ktoré nie sú primerane navrhnuté na vyhodnotenie tohto rizika.
- Výrobky FVIII sú heterogénne a nemožno vylúčiť pravdepodobnosť rôznej miery vzniku inhibítorov medzi jednotlivými výrobkami.
- Jednotlivé štúdie identifikovali široký rozsah miery vzniku inhibítorov pri všetkých výrobkoch, ale priama porovnateľnosť výsledkov štúdií je diskutabilná kvôli rôznorodosti metód a populácií pacientov v priebehu času.
- Štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky vzťahujúce sa na jednotlivé triedy výrobkov; a najmä na výrobky (vrátane nedávno schválených výrobky), ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií.
- Nakoniec výbor PRAC poznamenal, že väčšina štúdií, ktoré hodnotia rozdielne riziko vzniku inhibítorov medzi triedami výrobkov FVIII, trpí rôznymi potenciálnymi metodickými obmedzeniami a na základe dostupných údajov sa neuvažuje o jasných a konzistentných dôkazoch, ktoré by naznačovali rozdiely v relatívnom riziku medzi triedami výrobkov FVIII. Konkrétne zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zahrnuté v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii, nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC odporučil nasledujúce úpravy častí 4.4, 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj častí 2 a 4 písomnej informácie pre používateľov týkajúce sa výrobkov FVIII určených na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodenný nedostatok faktora VIII) nasledovne:

- Časť 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku by mala byť zmenená tak, aby zahŕňala varovanie o klinickom význame monitorovania pacientov z hľadiska vzniku inhibítorov FVIII (najmä varovanie o klinických dôsledkoch nízkeho účinku v porovnaní s inhibítormi s vysokým titrom).

- Pokiaľ ide o časti 4.8 a 5.1 v súhrne charakteristických vlastností lieku, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII sú spojené s rizikom vzniku inhibítora, tieto tvrdenia by sa mali odstrániť. Dostupné údaje potvrdzujú frekvenciu vzniku inhibítora FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny charakteristických vlastností lieku zosúladiť s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok. Pre výrobky, pre ktoré časť 4.2 obsahuje nasledujúce vyhlásenie pre PUP: *Predtým neliečená CLL Bezpečnosť a účinnosť {(Vymyslený) názov} u predtým neliečených pacientov ešte nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.* >), vyššie uvedená frekvencia pre PUP sa nemá udávať. Pokiaľ ide o časť 5.1, akýkoľvek odkaz na štúdie zamerané na vznik inhibítora u PUP a PTP sa má vypustiť, pokiaľ sa štúdie nevykonali v súlade s plánom pre pediatrický výskum alebo ak štúdie poskytujú spoľahlivé dôkazy o frekvencii vzniku inhibítora u PUP, ktorá je nižšia ako „veľmi časté“ alebo pre PTP, s frekvenciou inou ako „menej časté“ (ako je stanovené v prílohách PRAC AR).

Po vyhodnotení všetkých odpovedí, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii pre susoktokog alfa (Obizur), výbor PRAC zastáva názor, že výsledok tohto podania podľa článku 31 sa nevzťahuje na tento výrobok vzhľadom na indikácie pre liek Obizur (získaná hemofília A v dôsledku inhibičných protilátok proti endogénemu FVIII) a odlišnej cieľovej populácie.

### **Pomer prínosu a rizika**

*Na základe súčasných dôkazov zo štúdie SIPPET, ako aj údajov z jednotlivých klinických skúšok a pozorovacích štúdií zahrnutých v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii a názorov vyjadrených expertmi z expertného ad hoc stretnutia, výbor PRAC dospeľ k záveru, že súčasné údaje neposkytujú jasné a konzistentné dôkazy o akýchkoľvek štatisticky a klinicky významných rozdieloch v riziku vzniku inhibítora medzi výrobkami rFVIII a pdFVIII. Nie je možné vyvodiť žiadne závery o úlohe VWF pri ochrane pred vznikom inhibítora.*

Vzhľadom na to, že ide o heterogénne výrobky, nebráni to tomu, aby jednotlivé výrobky boli spojené so zvýšeným rizikom vzniku inhibítora v prebiehajúcich alebo budúcich štúdiách na PUP.

Jednotlivé štúdie identifikovali širokú škálu frekvencie výskytu inhibítora u PUP pri rôznych výrobkoch a štúdia SIPPET nebola určená na rozlíšenie jednotlivých výrobkov v každej triede. Vzhľadom na veľmi odlišné metódy a populácie pacientov v rámci rôznych štúdií, a nekonzistentné zistenia v štúdiách, výbor PRAC dospeľ k záveru, že celkový počet dôkazov nepodporuje záver, že rekombinantné lieky s faktorom VIII ako trieda predstavujú väčšie riziko vzniku inhibítora ako trieda výrobkov odvodených z plazmy.

Okrem toho, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú vo svojich informáciách k výrobkom odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII so sebou nesú riziko vzniku inhibítora FVIII na úrovni

„veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny o charakteristických vlastnostiach lieku zosúlادili s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika výrobkov faktora VIII indikovaných na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodenná deficiencia faktora VIII), zostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých úprav v informáciách o výrobku (časť 4.4, 4.8 a 5.1 KPC).

### **Postup opätovného preskúmania**

Po prijatí odporúčania výboru PRAC na zasadnutí výboru PRAC, ktoré sa konalo v marci 2017, dvaja držitelia povolenia na uvedenie na trh (spoločnosti Bracco a GE Healthcare) vyslovili nesúhlas s pôvodným odporúčaním výboru PRAC.

Bez ohľadu na tieto skutočnosti a vzhľadom na podrobné odôvodnenie, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC znova posúdil dostupné údaje v kontexte opätovného preskúmania.

### **Záveru výboru PRAC týkajúce sa odôvodnenia opätovného preskúmania**

Štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky vzťahujúce sa na jednotlivé triedy výrobkov; a najmä na výrobky (vrátane nedávno schválených výrobky), ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií. Zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII.

Celkove výbor PRAC trvá na svojich záveroch, že štandardné informácie o frekvencii pri výrobkoch FVIII u PUP a PTP by sa mali uvádzať v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, pokiaľ nie je preukázaný iný frekvenčný rozsah pre konkrétny liek v robustných klinických štúdiách, pre ktoré by výsledky boli zhrnuté v časti 5.1.

### **Konzultácia s odborníkmi**

Výbor PRAC usúdil, že na vyriešenie niektorých aspektov, ktoré tvorili súčasť podrobného odôvodnenia predloženého spoločnosťami Bracco a GE Healthcare, je potrebné druhé stretnutie odborníkov ad hoc.

Celkove skupina expertov podporila pôvodné závery PRAC a súhlasila s tým, že navrhované informácie o lieku poskytujú primeranú úroveň informácií na to, aby vhodne informovali lekárov a pacientov o riziku vzniku inhibítorov. Neodporúčajú sa žiadne ďalšie oznámenia o rizikových faktoroch pre vznik inhibítorov nad rámec informácií o lieku alebo o ďalších opatreniach na minimalizáciu rizika.

Skupina sa tiež dohodla na tom, že špecifické údaje o frekvencii inhibítorov pre každý výrobok by sa nemali zahrnúť do súhrnu charakteristických vlastností lieku, keďže dostupné štúdie nie sú dostatočne rozsiahle na získanie presných záverov o absolútnej frekvencii pre každý výrobok alebo o relatívnej frekvencii výskytu inhibítorov medzi výrobkami.

Experti zdôraznili, že by sa mala podporovať spolupráca medzi akademickou obcou, priemyslom a regulačnými orgánmi za účelom zhromaždenia harmonizovaných údajov prostredníctvom registrov.

### **Závery výboru PRAC**

Na záver, v nadväznosti na počiatočné posúdenie a postup opätovného preskúmania, výbor PRAC trvá na svojom závere, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII zostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých úprav v informácii o lieku (v časti 4.4, 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Výbor PRAC prijal 1. september 2017 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC**

Keďže

- Výbor PRAC posudzoval postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o farmakovigilancii pre lieky obsahujúce ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII (pozri prílohu I a prílohu A).
- Výbor PRAC považoval všetky údaje predložené v súvislosti s rizikom vzniku inhibítorov pre triedy rekombinantných a plazmatických derivátov FVIII u predtým neliečených pacientov (PUP). Zahŕňali publikovanú literatúru (štúdia SIPPET<sup>6</sup>), údaje získané v jednotlivých klinických skúšaní a množstve pozorovacích štúdií predložených držiteľmi rozhodnutia o registrácii, vrátane údajov získaných vo veľkých multicentrických kohortových štúdiách, údaje predložené príslušnými vnútroštátnymi orgánmi členských štátov EÚ, ako aj odpovede poskytnuté autormi štúdie SIPPET. Výbor PRAC tiež zvažil dôvody predložené spoločnosťou LFB Biomedicaments ako základ pre svoju žiadosť o opätovné preskúmanie odporúčania PRAC a názory dvoch stretnutí expertov, ktoré sa konali 22. februára a 3. augusta 2017.
- Výbor PRAC poznamenal, že štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený celkový počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky triedy na jednotlivé výrobky; a najmä na výrobky, ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií.
- Výbor PRAC takisto usúdil, že doterajšie štúdie trpia rôznymi metodickými obmedzeniami a že neexistujú jasné a konzistentné dôkazy, ktoré by na základe dostupných údajov naznačovali rozdiely v relatívnych rizikách medzi triedami výrobkov FVIII. Konkrétne zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zahrnuté v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky

---

<sup>6</sup> 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

významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII. Vzhľadom na to, že ide o heterogénne výrobky, nebráni to tomu, aby jednotlivé výrobky boli spojené so zvýšeným rizikom vzniku inhibítora v prebiehajúcich alebo budúcich štúdiách na PUP.

- Výbor PRAC poznamenal, že bola potvrdená účinnosť a bezpečnosť liekov s faktorom VIII, ako sa uvádza v indikácii na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A. Na základe dostupných údajov výbor PRAC usúdil, že sú potrebné úpravy SPC pre výrobky FVIII: časť 4.4 by mala byť zmenená a doplnená tak, aby obsahovala varovanie o klinickom význame sledovania pacientov z hľadiska vzniku inhibítora FVIII. Pokiaľ ide o časti 4.8 a 5.1, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Výsledky klinických štúdií, ktoré nie sú dostatočne robustné (napríklad trpia metodickými obmedzeniami), by sa nemali uvádzať v informáciách o výrobkoch týkajúcich sa výrobkov FVIII. Výbor PRAC odporučil zodpovedajúcim spôsobom upraviť informácie o výrobku. Okrem toho, keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII so sebou nesú riziko vzniku inhibítora FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny charakteristických vlastností lieku zosúladiť s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII zostáva priaznivý a odporučil zmeny v podmienkach rozhodnutia o registrácii.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.