

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Iblias 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje nominalno 250/500/1000/2000/3000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII.

- 1 ml zdravila Iblias 250 i.e. vsebuje približno 100 i.e. (250 i.e./2,5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Iblias 500 i.e. vsebuje približno 200 i.e. (500 i.e./2,5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Iblias 1000 i.e. vsebuje približno 400 i.e. (1000 i.e./2,5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Iblias 2000 i.e. vsebuje približno 400 i.e. (2000 i.e./5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Iblias 3000 i.e. vsebuje približno 600 i.e. (3000 i.e./5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.

Jakost zdravila (i.e.) se določa s pomočjo kromogenega preizkusa po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila Iblias je približno 4000 i.e./mg beljakovine.

Oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII polne dolžine (rDNK)) je prečiščena beljakovina, ki ima 2332 aminokislin. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v ledvičnih celicah mladih hrčkov, v katere je vgrajen gen za humani faktor VIII. Zdravilo Iblias je pripravljeno brez dodajanja kakršnih koli beljakovin humanega ali živalskega izvora v celično kulturo, v procesu prečiščevanja ali v končno zdravilo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: trden, bel do rahlo rumen prašek

Vehikel: voda za injekcije, bistra raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo Iblis se lahko uporablja za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve in od kliničnega stanja bolnika.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard SZO za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih (glede na aktivnost v normalni humani plazmi) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča aktivnost faktorja VIII v plazmi za 1,5 – 2,5 % normalne aktivnosti.

Potrební odmerek se izračuna z uporabo naslednje formule:

Potrebno število enot = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja VIII (% ali i.e./dl) x recipročna vrednost opaženega izboljšanja (npr. 0,5 za 2,0 % normalne aktivnosti).

Število danih enot in pogostnost odmerjanja, je treba vedno določiti glede na klinično učinkovitost potrebno pri posameznem bolniku.

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti (% normalne aktivnosti) v ustreznem obdobju. Kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih se lahko uporablja naslednja preglednica:

Preglednica 1: Vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja VIII (%) (i.e./dl)	Pogostost odmerjanja (ure)/ trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitev</u> zgodnje krvavitve v sklepe, mišice ali ustno votlino	20 – 40	Ponavljajte vsakih 12 do 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev (glede na bolečino) ne ustavi oz. se rana ne zaceli.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 – 60	Ponavljajte vsakih 12 do 24 ur, 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
življenjsko ogrožajoče krvavitve	60 – 100	Ponavljajte vsakih 8 do 24 ur, dokler ogroženost ne mine.
<u>Kirurški posegi</u> manjši kirurški posegi tudi izdrtje zob	30 – 60	Vsakih 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
večji kirurški posegi	80 – 100 (pred in po posegu)	Ponavljajte vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli; nato nadaljujte zdravljenje vsaj še naslednjih 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII na 30 do 60 % (i.e./dl).

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo obliko hemofilije A so običajni odmerki za mladostnike (≥ 12 let) in odrasle bolnike od 20 do 40 i.e. zdravila Iblis na kg telesne mase dva- do trikrat na teden.

V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Predhodno nezdravljeni bolniki

Varnosti in učinkovitost zdravila Iblis pri predhodno nezdravljenih bolnikih nista bili dokazani. Na voljo so omejeni podatki.

Pediatrična populacija

Študija varnosti in učinkovitosti je bila izvedena pri otrocih, starih od 0 do 12 let (glejte poglavje 5.1); za otroke, mlajše od 1 leta, so na voljo omejeni podatki.

Priporočeni profilaktični odmerki so 20 do 50 i.e./kg dvakrat na teden, trikrat na teden ali vsak drugi dan, glede na potrebe posameznika. Za pediatrične bolnike, starejše od 12 let, so priporočeni odmerki enaki kot za odrasle.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Iblis je treba injicirati intravensko 2 do 5 minut, odvisno od skupne količine. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja je 2 ml/min). Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred aplikacijo glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- znane alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Iblis se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa.

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba poučiti, kako prepoznavati zgodnje znake preobčutljivosti, ki vključujejo koprivnico, navzeo, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsnem košu, zasoplost, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru šoka je treba začeti s standardnimi ukrepi za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenega z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi, katerim se je strjevanje krvi normaliziralo z zdravljenjem s faktorjem VIII, obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije. Povečanje vrednosti faktorja VIII po aplikaciji, zlasti pri tistih s prisotnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Pri bolnikih je treba oceniti dejavnike tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kanal (CVK), je treba upoštevati tveganje za s CVK povezanimi zapleti kot so lokalne okužbe, bakteriemija in tromboza na mestu kateterizacije. Ti zapleti niso bili povezani s samim zdravilom.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Iblias zabeleži ime zdravila in številka serije, da se ohrani sledljivost med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

Vsebnost natrija

Za jakost 250/500/1000 i.e.:

Po rekonstituciji vsebuje to zdravilo 0,081 mmol natrija na vialo rekonstituirane raztopine (kar ustreza 1,86 mg na vialo). To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za jakost 2000/3000 i.e.:

Po rekonstituciji vsebuje to zdravilo 0,156 mmol natrija na vialo rekonstituirane raztopine (kar ustreza 3,59 mg na vialo). To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravil s humanim koagulacijskim faktorjem VIII (rDNK) z drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi faktorja VIII med nosečnostjo ni. Študij o vplivu faktorja VIII na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Zato se sme faktor VIII med nosečnostjo uporabljati le, če je to jasno indicirano.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Iblias izloča v materino mleko. Izločanja pri živalih niso preučevali. Zato se sme faktor VIII med dojenjem uporabljati le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Študij na živalih o vplivu zdravila Iblias na plodnost niso izvedli in njegovih učinkov na plodnost pri ljudeh niso ugotavljali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Ker je zdravilo Iblias nadomestna beljakovina endogenega faktorja VIII, neželeni učinki na plodnost niso pričakovani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Če bolnik občuti vrtoglavico ali druge simptome, ki vplivajo na sposobnost koncentracije in njegove reakcije, je priporočljivo, da ne vozi ali upravlja s stroji, dokler ti neželeni učinki ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Opažene so bile preobčutljivost ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in občutek zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, pordelost, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, zasoplost), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi do šoka).

Razvijejo se lahko protitelesa proti beljakovinom miši ali hrčka, ki so povezana s preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Iblias, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je prednostni izraz po klasifikaciji MedDRA). Pogostnosti so opredeljene kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih

Standardni sistem organskih sistemov po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	pogosti
	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB)*
Srčne bolezni	palpitacije, sinusna tahikardija	pogosti
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, dispepsija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, neprijeten občutek v prsnem košu, reakcije na mestu injiciranja**	Pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti
	disgevizija	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	pogosti
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaj***, alergijski dermatitis	pogosti
	urtikarija	občasni
Žilne bolezni	pordelost	občasni

* Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki

** vključuje ekstrapozicijo na mestu injiciranja, hematoma, bolečino na mestu infundiranja, pruritus, oteklino

*** izpuščaj, eritematozni izpuščaj, srbeč izpuščaj

Pediatrična populacija

V zaključenih kliničnih študijah pri 71 pediatričnih predhodno zdravljenih bolnikih so ugotovili, da so bili pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih podobni kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih zaradi prevelikega odmerjanja rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnim fiziološkim delovanjem. Po injiciranju faktorja VIII bolniku s hemofilijo, se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin pretvori fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa so posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se poveča vrednost faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno nadomesti pomanjkanje faktorja VIII in zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Zdravilo Iblias ne vsebuje von Willebrandovega faktorja.

Farmakodinamični učinki

Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ) je pri ljudeh s hemofilijo podaljšan. Določanje APTČ je običajna *in vitro* metoda za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII. Zdravljenje z rFVIII normalizira APTČ podobno kot faktor VIII, pridobljen iz plazme.

Klinična učinkovitost in varnost

Nadzor in preprečevanje krvavitve

Izvedli so dve multicentrični, odprti, navzkrižni, nenadzorovani, randomizirani študiji pri predhodno zdravljenih odraslih/mladostnikih s hudo obliko hemofilije A (< 1 %) in eno multicentrično, odprto, nenadzorovano študijo pri predhodno zdravljenih otrocih < 12 let s hudo obliko hemofilije A.

V program kliničnega preskušanja je bilo skupaj vključenih 204 oseb, 153 oseb \geq 12 let in 51 oseb < 12 let. 140 oseb je bilo zdravljenih vsaj 12 mesecev; 55 med njimi z mediano 24 mesecev.

Preglednica 3: Poraba in skupna stopnja uspešnosti (samo bolniki, s profilaktičnim zdravljenjem)

	Mlajši otroci (0 < 6 let)	Starejši otroci (6 < 12 let)	Mladostniki in odrasli 12 do 65 let			Skupaj
			Študija 1	Študija 2 Odmerjanje 2 x/teden	Študija 2 Odmerjanje 3 x/teden	
Sodelujoči v študiji	25	26	62	28	31	172
Odmerek / profilaktična injekcija i.e./kg TM mediana (min, max)	36 i.e./kg (21; 58 i.e./kg)	32 i.e./kg (22; 50 i.e./kg)	31 i.e./kg (21; 43 i.e./kg)	30 i.e./kg (21; 34 i.e./kg)	37 i.e./kg (30; 42 i.e./kg)	32 i.e./kg (21; 58 i.e./kg)
LSK – vse krvavitve (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)
Odmerek / injekcije za zdravljenje krvavitve mediana (min; max)	39 i.e./kg (21; 72 i.e./kg)	32 i.e./kg (22; 50 i.e./kg)	29 i.e./kg (13; 54 i.e./kg)	28 i.e./kg (19; 39 i.e./kg)	31 i.e./kg (21; 49 i.e./kg)	31 i.e./kg (13; 72 i.e./kg)
Stopnja uspešnosti*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

LSK - letna stopnja krvavitve

Q1 prvi kvartil; Q3 tretji kvartil

TM: telesna masa

*Stopnja uspešnosti je opredeljena kot % uspešno zdravljenih krvavitev z ≤ 2 infuzijama

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični (FK) profil zdravila Iblis so ocenili pri predhodno zdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A po prejemu 50 i.e./kg pri 21 osebah ≥ 18 let, 5 osebah ≥ 12 let in < 18 let in 19 osebah < 12 let.

Populacijski farmakokinetični model je bil razvit na podlagi vseh razpoložljivih meritev FVIII (iz pogostega farmakokinetičnega vzorčenja in vseh pridobljenih vzorcev) v vseh 3 kliničnih študijah, kar je omogočilo izračun farmakokinetičnih parametrov za osebe v različnih študijah. V preglednici 4 so navedeni farmakokinetični parametri na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri (geometrična sredina (% CV)) na podlagi kromogenega preizkusa*

Farmakokinetični parameter	≥ 18 let N = 109	12-< 18 let N = 23	6-< 12 let N = 27	0-< 6 let N = 24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (i.e.·h/dl)**	1858 (38)	1523 (27)	1242 (35)	970 (25)
očistek (dl/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* Na podlagi ocen populacijske farmakokinetike

**AUC izračunana za odmerek 50 i.e./kg

Ponavljajoče farmakokinetične meritve po 6 do 12 mesecih profilaktičnega zdravljenja z zdravilom Iblias niso pokazale pomembnih sprememb farmakokinetičnih parametrov po dolgotrajnem zdravljenju.

V mednarodni študiji, v katero je bilo vključenih 41 kliničnih laboratorijev, so ovrednotili delovanje zdravila Iblias v preizkusih FVIII:C in ga primerjali z zdravilom rFVIII s polno dolžino, ki je na trgu. Izsledki so bili skladni za obe zdravili. Vrednost FVIII:C zdravila Iblias se lahko izmeri v plazmi tako z enostopenjskim koagulacijskim preizkusom kot s kromogenim preizkusom z uporabo rutinskih laboratorijskih metod.

Analiza vseh zabeleženih *postopnih* izboljšanj pri predhodno zdravljenih bolnikih je pokazala mediano povečanja za > 2 % (> 2 i.e./dl) na i.e./kg telesne mase za zdravilo Iblias. Ti izsledki so bili znotraj vrednosti, o katerih so poročali za faktor VIII, pridobljen iz humane plazme. V 6- do 12-mesečnem obdobju zdravljenja ni bilo pomembnih sprememb.

Preglednica 5: Izsledki *postopnega* izboljšanja v III. fazi

Sodelujoči v študiji	N = 115
Izsledki kromogenega testa Mediana; (Q1; Q3) (i.e./dl / i.e./kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Izsledki enostopenjskega testa Mediana; (Q1; Q3) (i.e./dl / i.e./kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, *in vitro* genotoksičnosti in kratkotrajnih študij toksičnosti s ponavljajočimi odmerki ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, ki so trajale dlje kot 5 dni, študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in študij kancerogenega potenciala niso izvedli. Ocenjuje se, da te študije nimajo pomena zaradi nastajanja protiteles proti heterologni humani beljakovini pri živalih. Tudi FVIII je intrinzična beljakovina in ni znano, da ima kakršne koli učinke na sposobnost razmnoževanja ali kancerogene učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
histidin
glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
polisorbat 80

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Za rekonstitucijo in aplikacijo zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor za infundiranje, ker je lahko zdravljenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega faktorja strjevanja krvi VIII na notranje površine nekaterih drugih pripomočkov za injiciranje, neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po rekonstituciji je bilo zdravilo, shranjeno pri sobni temperaturi, kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru se rok uporabnosti zdravila izteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kaj nastopi prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vsako pakiranje zdravila Iblias vsebuje:

- eno vialo s praškom (10-mililitrska viala je iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom)
- eno vialo z vehiklom (6-mililitrska viala je iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorbutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom)
- dodatno vsebuje še:
 - 1 pripomoček s filtrom za prenos 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 pribor za vensko punkcijo

- 1 injekcijsko brizgo po 5 ml za enkratno uporabo
- 2 alkoholna zloženca za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Podrobnejša navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priložen zdravilu, Iblias.

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

Prašek zdravila Iblias se lahko rekonstituira le s priloženim vehiklom (2,5 ml ali 5 ml vode za injekcije) in z uporabo priloženega sterilnega pripomočka s filtrom za vialo za prenos. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

Po rekonstituciji je raztopina bistra. Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati, če so v njem delci in ali se je spremenila barva. Ne uporabite zdravila Iblias, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Po rekonstituciji raztopino potegnite skozi pripomoček s filtrom za vialo za prenos v sterilno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo (oboje je priloženo). Zdravilo Iblias se lahko rekonstituira in aplicira le s sestavnimi deli (adapter za vialo, viala z vodo za injekcije, injekcijska brizga za enkratno uporabo, pribor za vensko punkcijo), priloženimi v vsakem pakiranju.

Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo filtrirati, da se odstrani morebitne delce v raztopini. Za filtriranje uporabite adapter za vialo.

Za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
ZDA

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG
Keiser-Wilhelm Allee
51368 Leverkusen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Poavtorizacijska študija učinkovitosti: Z namenom raziskati varnost in učinkovitost zdravila Iblias pri predhodno nezdravljenih bolnikih, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti izsledke študije, ki je v teku "13400 - Leopold Kids Part B"	12/2018
Poavtorizacijska študija učinkovitosti: Z namenom raziskati varnost in učinkovitost zdravila Iblias pri predhodno nezdravljenih bolnikih, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti izsledke študije, ki je v teku "13400 - Leopold Kids extension"	12/2020

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Iblias 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. oktokoga alfa (100 i.e./ml po rekonstituciji)
1 viala: 500 i.e. oktokoga alfa (200 i.e./ml po rekonstituciji)
1 viala: 1000 i.e. oktokoga alfa (400 i.e./ml po rekonstituciji)
1 viala: 2000 i.e. oktokoga alfa (400 i.e./ml po rekonstituciji)
1 viala: 3000 i.e. oktokoga alfa (600 i.e./ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, histidin, glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom
1 viala z 2,5 ml vode za injekcije
1 viala s 5 ml vode za injekcije
Ena škatla s pripomočkom vsebuje:
- 1 pripomoček s filtrom za prenos 20/20 [Mix2Vial]
- 1 pribor za venko punkcijo
- 1 injekcijsko brizgo po 5 ml za enkratno uporabo
- 2 alkoholna zloženca za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo. Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če zdravilo shranjujete pri temperaturi do 25 °C):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko shranjujete pri temperaturi do 25 °C do 12 mesecev, vendar samo do datuma izteka roka uporabnosti navedenega na nalepki. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na škatli. Po rekonstituciji je treba zdravilo uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ibias 250
Ibias 500
Ibias 1000
Ibias 2000
Ibias 3000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Iblias 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Iblias 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Iblias 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Iblias 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Iblias 3000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)
Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e. (oktokog alfa) (100 i.e./ml po rekonstituciji)
500 i.e. (oktokog alfa) (200 i.e./ml po rekonstituciji)
1000 i.e. (oktokog alfa) (400 i.e./ml po rekonstituciji)
2000 i.e. (oktokog alfa) (400 i.e./ml po rekonstituciji)
3000 i.e. (oktokog alfa) (600 i.e./ml po rekonstituciji)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z VODO ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml [za rekonstitucijo jakosti 250/500/1000 i.e.]

5 ml [za rekonstitucijo jakosti 2000/3000 i.e.]

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Iblias 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Iblias 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Iblias in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Iblias
3. Kako uporabljati zdravilo Iblias
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Iblias
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Iblias in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Iblias vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII, imenovan tudi oktokog alfa. Zdravilo Iblias je pridobljen z rekombinantno tehnologijo brez dodane kakršne koli komponente humanega ali živalskega izvora v postopku izdelave. Faktor VIII je beljakovina, ki je naravno prisotna v krvi in sodeluje pri strjevanju krvi.

Zdravilo Iblias se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Iblias

Ne uporabljajte zdravila Iblias

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, ne uporabljajte zdravila Iblias. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Iblias in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate občutek tiščanja v prsnem košu, vrtoglavico (tudi kadar vstanete iz sedečega ali ležečega položaja), koprivnico, srbeč izpuščaj (urtikarija), ste zasopli, imate občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični. To so lahko znaki redke, hude nenadne alergijske reakcije (anafilaktična reakcija) na zdravilo Iblias. V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite medicinsko pomoč.
- se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka zdravila Iblias ne ustavi. Nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom Iblias ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.
- so pri vas že kdaj nastali zaviralci faktorja VIII na druga zdravila. Pri menjavah zdravil s faktorjem VIII, obstaja tveganje za ponovni nastanek zaviralcev.
- so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca.
- je za vnos zdravila Iblias potreben centralni venski kanal (CVK). Obstaja lahko tveganje za zaplete, povezane s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo Iblias

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za bolnike vseh starosti, za odrasle in otroke.

Nosečnost in dojenje

Izkušenj z uporabo zdravil s faktorjem VIII med nosečnostjo in dojenjem ni, saj je hemofilija A pri ženskah redka. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Ni verjetno, da bi zdravilo Iblias vplivalo na plodnost bolnikov ali bolnic, saj je zdravilna učinkovina v telesu naravno prisotna.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če bolnik občuti vrtoglavico ali druge simptome, ki vplivajo na sposobnost koncentracije in njegove reakcije, je priporočljivo, da ne vozi ali upravlja s stroji, dokler ne minejo.

Zdravilo Iblias vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da po vsaki uporabi zdravila Iblias zabeležite ime in številko serije zdravila.

3. Kako uporabljati zdravilo Iblias

Zdravljenje z zdravilom Iblias lahko začne zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila za uporabo ali navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje krvavitve

Zdravnik bo izračunal odmerek tega zdravila in kako pogosto ga morate uporabiti, da se pri vas doseže želena aktivnost faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerek in pogostost aplikacije odmerka

prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. Koliko zdravila Iblias morate uporabiti in kako pogosto ga morate uporabiti je odvisno od več dejavnikov, kot so:

- telesna masa
- stopnja hemofilije
- mesto in obseg krvavitve
- prisotnost zaviralcev faktorja VIII in titra zaviralcev
- vrednost faktorja VIII, ki jo želimo doseči.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Iblias uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, injiciranega dva- ali trikrat na teden. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustreznih vrednosti faktorja VIII je zelo priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je treba potek nadomestnega zdravljenja nujno skrbno spremljati s testom strjevanja krvi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Iblias se lahko uporablja pri otrocih vseh starosti. Pri otrocih, mlajših od 12 let, bodo morda potrebni večji odmerki ali pogostejše injiciranje kot pri odraslih.

Bolniki z zaviralci

Če vam je zdravnik povedal, da so pri vas nastali zaviralci faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek zdravila Iblias. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko zdravnik odloči za drugo zdravilo.

Posvetujte se z zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še dodatne informacije.

Ne povečajte odmerka zdravila Iblias za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Trajanje zdravljenja

Zdravnik vam bo razložil, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo.

Običajno je zdravljenje hemofilije z zdravilom Iblias potrebno celo življenje.

Kako se daje zdravilo Iblias

To zdravilo se injicira v veno 2 do 5 minut, odvisno od skupne količine in vašega počutja. Uporabiti ga je treba v 3 urah po rekonstituciji.

Kako se pripravi zdravilo Iblias za uporabo

Uporabite lahko samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju zdravila. Če se teh sestavnih delov ne da uporabiti, se posvetujte z zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.

Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. Za **filtriranje** uporabite adapter Mix2Vial.

Tega zdravila **ne** smete mešati z drugimi raztopinami za injiciranje. Ne uporabite raztopine, če vsebuje vidne delce ali je motna. Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika in **podrobnejša navodila za rekonstitucijo in uporabo, ki jih najdete na koncu tega navodila.**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Iblias, kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Iblias, kot bi smeli, o tem obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Iblias

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte v rednih presledkih, kot vam je predpisal zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Iblias

Ne prenehajte uporabljati zdravila Iblias, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o tem zdravilu, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **alergijske reakcije** ali anafilaktični šok (občasna, huda alergijska reakcija, ki vpliva na krvni tlak in dihanje). Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, **takoj prenehajte z injiciranjem/infundiranjem in se takoj posvetujte z zdravnikom**. Kateri koli od naslednjih simptomov **med injiciranjem/infundiranjem** je lahko zgodnje opozorilo za alergijsko in anafilaktično reakcijo:

- tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, ko vstanete)
- občutek siljenja na bruhanje

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), zaviralna protitelesa lahko nastanejo občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, vaše zdravilo morda ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- povečane bezgavke (oteklina pod kožo vratu, pazduhe ali dimelj)
- palpitacije srca (občutite močno, hitro ali neredno utripanje srca)
- hiter srčni utrip
- bolečina ali neprijeten občutek v trebuhu
- prebavne motnje
- zvišana telesna temperatura
- bolečine ali neprijeten občutek v prsnem košu
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. krvavitev pod kožo, močno srbenje, oteklina, pekoča bolečina, prehodna rdečina)
- glavobol
- omotičnost
- nespečnost
- izpuščaj/srbeč izpuščaj

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijske reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije
- disgevzija (nenavaden okus)
- urtikarija (srbeč izpuščaj)
- pordelost (rdečica obraza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Iblis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo lahko shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru se rok uporabnosti zdravila izteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, odvisno kaj nastopi prej.

Na zunanji ovojnini je treba navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne** shranjujte v hladilniku. Pripravljeno raztopino morate uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne** smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Iblis

Prašek

Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa). Ena viala zdravila Iblis vsebuje nominalno 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. oktokoga alfa.

Druge sestavine zdravila so saharoza, histidin, glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid in polisorbitat 80 (*glejte zadnji odstavek poglavja 2*).

Vehikel

voda za injekcije

Izgled zdravila Iblis in vsebina pakiranja

Zdravilo Iblis je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra.

Sestavni deli za rekonstitucijo in uporabo so priloženi v vsakem pakiranju tega zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Izdelovalec

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

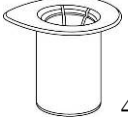
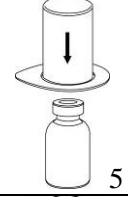
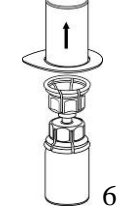



Tel: +44 (0)1444 447405

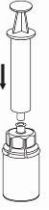
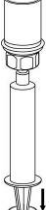

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Podrobnejša navodila za rekonstitucijo in dajanje zdravila Iblis s pomočjo adapterja za vialo

1. Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.	
2. Z rokami ogrejte obe neodprti viali do primerne temperature (na ne več kot 37 °C).	
3. Preverite, ali sta pokrovčka na viali z zdravilom in viali z vehiklom odstranjena in zamaška obrišite z antiseptično raztopino in pustite, da se posuši, preden odprete pakiranje z Mix2Vial.	
4. Odstranite pokrov in odprite pakiranje z Mix2Vial. Ne vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota!	
5. Vialo z vehiklom postavite na ravno, čisto površino in dobro držite vialo. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega dela adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viale z vehiklom.	
6. Previdno odstranite pretisni omot s kompleta Mix2Vial tako, da ga držite na robu, nato pa ga potegnite navpično navzgor. Vlecite le pretisni omot in ne Mix2Vial.	
7. Vialo z zdravilom postavite na ravno in trdno površino. Obrnite vialo z vehiklom in pritrjenim Mix2Vial in potisnite konico prozornega dela adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viale z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.	
8. Z eno roko primite Mix2Vial na strani, kjer je zdravilo, z drugo pa stran z vehiklom, in z obračanjem v nasprotni smeri urinega kazalca razstavite set previdno na dva dela. Vialo vehikla s pritrjenim modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.	
9. Vialo z zdravilom s pritrjenim prozornim adapterjem nežno obračajte, dokler se prašek povsem ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno preglejte, če so v njej prisotni delci in ali je obarvana. Ne uporabite raztopine, če vsebuje vidne delce ali je motna.	

<p>10. V prazno, sterilno injekcijsko brizgo potegnite zrak. Viala z zdravilom naj stoji navpično, medtem pa injekcijsko brizgo pritrđite na Luer Lock na Mix2Vial z obračanjem v smeri urinega kazalca. V vialo z zdravilom injicirajte zrak.</p>	 <p style="text-align: right;">10</p>
<p>11. Medtem ko pritiskate na bat brizge, sistem obrnite navzdol, raztopino pa potegnite v injekcijsko brizgo s počasnim vlečenjem bata brizge nazaj.</p>	 <p style="text-align: right;">11</p>
<p>12. Sedaj ko ste raztopino prenesli v injekcijsko brizgo, močno držite valjasti del injekcijske brizge (bat injekcijske brizge naj gleda navzdol) in ločite prozorni adapter Mix2Vial od injekcijske brizge z obračanjem v nasprotni smeri urinega kazalca. Injekcijsko brizgo držite navpično in potiskajte bat injekcijske brizge toliko časa, da v injekcijski brizgi ni več zraka.</p>	 <p style="text-align: right;">12</p>
<p>13. Namestite prevezo na roko.</p>	
<p>14. Določite mesto injiciranja in kožo očistite z alkoholnim zložencem.</p>	
<p>15. Punktirajte veno in z obližem pritrđite pribor za vensko punkcijo.</p>	
<p>16. Kri naj steče nazaj v odprti konec seta za vensko punkcijo, nato pa pritrđite injekcijsko brizgo z raztopino. Preverite, da v injekcijski brizgi ni krvi.</p>	
<p>17. Odstranite prevezo.</p>	
<p>18. Raztopino injicirajte v veno 2 do 5 minut; pri tem bodite ves čas pozorni na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena vašemu počutju, vendar ne injicirajte hitreje kot 2 ml na minuto.</p>	
<p>19. Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo injekcijsko brizgo z zdravilom, rekonstituiranim po postopku, ki je opisan zgoraj.</p>	
<p>20. Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za vensko punkcijo in injekcijsko brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu vboda še približno 2 minuti pritiskajte blazinico. Nato mesto injiciranja prekrijte z majhno kompresijsko obvezo in, če je potrebno, tudi z obližem.</p>	

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravljenje kongenitalne hemofilije trenutno temelji na profilaktični ali nadomestni terapiji na zahtevo s koagulacijskim faktorjem VIII (FVIII). Nadomestno zdravljenje s FVIII je na splošno mogoče razvrstiti v dve široki skupini izdelkov; plazemski (pdFVIII) in rekombinantni (rFVIII) FVIII. V Evropski uniji ima dovoljenje za promet niz zdravil s pdFVIII in rFVIII.

Glavni zaplet zdravljenja s FVIII je pojav aloprotiteles IgG (zaviralcev), ki nevtralizirajo aktivnost FVIII, kar onemogoči obvladovanje krvavitev. Zdravljenje bolnikov, pri katerih so se pojavili zaviralci, zahteva skrbno individualno obravnavo in je lahko brez odziva.

Zdravljenje s pdFVIII in rFVIII lahko privede do pojava zaviralcev (ki se dokažejo z Nijmegenovo metodo v testu Bethesda in so opredeljeni kot $\geq 0,6$ Bethesda enot (BU) pri „nizkem titru“ in > 5 BU pri „visokem titru“ zaviralcev).

Pojav zaviralcev pri bolnikih s hemofilijo A, ki so prejeli zdravila s FVIII, se večinoma pojavlja pri predhodno nezdravljenih bolnikih (PUP; previously-untreated patients) ali pri minimalno zdravljenih bolnikih (MTP; minimally treated patients), ki so še vedno v prvih 50 dneh izpostavljenosti zdravljenju. Pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP) se zaviralci manj pogosto pojavijo.

Znane dejavnike tveganja za pojav zaviralcev lahko združimo v dejavnike, povezane z bolniki in zdravljenjem:

- dejavniki tveganja, povezani z bolniki, obsegajo vrsto mutacije gena F8, resnost hemofilije, etnično pripadnost, družinsko anamnezo pojava zaviralcev in morda sestavo HLA-DR (humani levkocitni antigen – povezan z antigenom D);
- dejavniki, povezani z zdravljenjem, vključujejo intenzivnost izpostavljenosti, število dni izpostavljenosti, nižjo starost pri prvem zdravljenju in zdravljenje na zahtevo ter predstavljajo večje tveganje kot profilaksa, zlasti v zvezi z opozorilnimi signali, kot so travma ali kirurški poseg.

Ni še povsem jasno, ali obstajajo pomembne razlike v tveganju za pojav zaviralcev med različnimi vrstami zdravil za nadomeščanje FVIII. Razlike med zdravili v vsakem razredu FVIII in posledično različna tveganja med posameznimi zdravili so biološko verjetne. Razred pdFVIII sestavljajo zdravila z Von Willebrandovim faktorjem (VWF) ali brez njega, pri čemer zdravila z VWF vsebujejo različne odmerke VWF. Nekatere eksperimentalne študije so nakazale, da VWF prepreči antigen-predstavitvenim celicam, da bi prepoznale epitope FVIII, s čimer se imunogenost zmanjša, čeprav je to še vedno teoretično. VWF ni prisoten pri rFVIII, vendar je v razredu rFVIII znatna heterogenost, na primer zaradi različnih proizvodnih postopkov, saj je bil v zadnjih 20 letih proizveden širok nabor zdravil različnih izdelovalcev. Različni proizvodni postopki (vključno z različnimi cellčnimi linijami, ki se uporabljajo za pripravo zdravil rFVIII) lahko teoretično vodijo do različne imunogenosti.

Maja 2016 je bilo v reviji New England Journal of Medicine¹ objavljeno neslepo, randomizirano nadzorovano preskušanje, namenjeno obravnavi pojavnosti zaviralcev pri zdravljenju z dvema razredoma zdravil (pdFVIII in rFVIII). To preskušanje, imenovano študija SIPPET („Študija zaviralcev pri malih otrocih, izpostavljenih zdravilom iz plazme“), je bilo opravljeno za ocenitev relativnega tveganja za zaviralce pri bolnikih, zdravljenih s pdFVIII, v primerjavi z rFVIII. Ugotovili so, da je pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z rFVIII, za 87 % večja pojavnost vseh zaviralcev kot pri bolnikih, zdravljenih s pdFVIII (ki je vseboval VWF) (razmerje ogroženosti 1,87; 95-odstotni IZ od 1,17 do 2,96).

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

Družba Paul-Ehrlich-Institut iz Nemčije je 6. julija 2016 sprožila napotitev na podlagi člena 31 Direktive 2001/83/ES in podatkov o farmakovigilanci in zaprosila odbor PRAC, da oceni možen učinek rezultatov študije SIPPET na dovoljenja za promet z ustreznimi zdravili s FVIII in izda priporočilo, ali je treba ta dovoljenja ohraniti, spremeniti, začasno prekiniti ali preklicati ali pa je treba izvajati ukrepe za zmanjšanje tveganja. Napotitev se osredotoča na tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Po nedavni objavi študije SIPPET so morali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom oceniti morebitni učinek rezultatov študije in drugih pomembnih varnostnih podatkov o pojavu zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih na dovoljenja za promet z njihovim zdravilom s FVIII in preučiti ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Vodilni avtorji študije SIPPET so bili pozvani, naj odgovorijo na seznam vprašanj v zvezi z metodami v študiji in ugotovitvami ter predstavijo svoje sklepe na plenarnem zasedanju odbora PRAC februarja 2017. Informacije, ki so jih predložili vodilni avtorji študije SIPPET med napotitvijo, je odbor PRAC upošteval pri oblikovanju mnenja.

Klinična razprava

Objavljene opazovalne študije

Odgovori imetnikov dovoljenja za promet so se nanašali na vrsto objavljenih opazovalnih študij (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO idr.), v katerih so skušali oceniti morebitne razlike v tveganju za pojav zaviralcev med razredoma pdFVIII in rFVIII in razlike v tveganju za pojav zaviralcev med zdravili znotraj razreda rFVIII.

Te študije so prinesle različne rezultate in imajo omejitve opazovalnih študij, zlasti zaradi morebitne napake pri izbiri. Tveganje za pojav zaviralca je posledica več dejavnikov (poleg vseh domnevnih tveganj, povezanih s posameznim zdravilom) in takšne študije niso vedno zmogle zbrati informacij o ustreznih kovariatah ter ustrezno prilagoditi analize; preostale begave spremenljivke so neizogibna velika negotovost. Poleg tega je sčasoma prišlo do sprememb v proizvodnem postopku pri posameznih zdravilih in sprememb v shemah zdravljenja med centri, zato primerjave „med podobnimi“ niso vedno možne. Ti dejavniki predstavljajo izziv pri nadzorovanju in interpretaciji takšnih študij.

V študiji CANAL² niso našli dokazov o razlikah med razredi, vključno z zdravili s pdFVIII z znatnimi količinami von Willebrandovega faktorja, tako da je bilo za „klinično pomembne“ ravni zaviralcev popravljeno razmerje tveganja 0,7 (95-odstotni IZ 0,4–1,1), za visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU) pa 0,8 (95-odstotni IZ 0,4–1,3).

V študiji RODIN/Pednet³ prav tako niso našli razlik glede tveganja za zaviralce med vsemi zdravili s pdFVIII in vsemi zdravili z rFVIII, tako da je bilo za „klinično pomembne“ ravni zaviralcev popravljeno razmerje ogroženosti 0,96 (95-odstotni IZ 0,62–1,49), za visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU/ml) pa 0,95 (95-odstotni IZ 0,56–1,61). Vendar pa so v študiji odkrili dokaz o povečanem tveganju za zaviralce (vsi titri in visoki titri) za rFVIII oktokog alfa 2. generacije (Kogenate FS/Helixate NexGen) v primerjavi z rFVIII oktokog alfa 3. generacije (ki so ga predstavljali izključno podatki zdravila Advate).

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

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

V študiji UKHCDO so enako kot v študiji RODIN/Pednet ugotovili znatno povečanje tveganja za zaviralce (vsi titri in visoki titri) pri zdravilih Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII 2. generacije) v primerjavi z zdravilom Advate (rFVIII 3. generacije). Vendar je to postalo statistično nepomembno, ko so iz študije izključili bolnike iz Združenega kraljestva (vključeni tudi v študijo RODIN/Pednet). V študiji so odkrili tudi dokaze za povečano tveganje z zdravilom Refacto AF (drugo zdravilo z rFVIII 3. generacije) v primerjavi z zdravilom Advate, vendar le za vse titre zaviralcev. V študiji FranceCoag, tako kot v študiji UKHCDO, niso odkrili statistično pomembnega povečanega tveganja za nobeno zdravilo z rFVIII v primerjavi z zdravilom Advate, če so izključili bolnike iz Francije (ki so bili tudi vključeni v študijo RODIN/Pednet).

Pred trenutno napotitvijo je bilo ugotovljeno, da je odbor PRAC že preučil posledice študij RODIN/Pednet, UKHCDO in FranceCoag za dovoljenja za promet z zdravili s FVIII v EU. Leta 2013 je odbor PRAC ugotovil, da ugotovitve študije RODIN/Pednet niso bile dovolj robustne, da bi podprle sklep, da sta zdravili Kogenate FS/Helixate NexGen povezani z večjim tveganjem za pojav zaviralcev faktorja VIII v primerjavi z drugimi zdravili. Leta 2016 je odbor PRAC upošteval ugotovitve metaanalize vseh treh študij (študije RODIN/Pednet, UKHCDO in FranceCoag) in ponovno ugotovil, da trenutno razpoložljivi dokazi ne potrjujejo, da je zdravilo Kogenate Bayer/Helixate NexGen povezano z večjim tveganjem za pojav zaviralcev faktorja VIII v primerjavi z drugimi zdravili z rekombinantnim faktorjem VIII pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Študije pod pokroviteljstvom imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili analizo pojava nizkih in visokih titrov zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A (FVIII < 1 %) iz vseh kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, opravljenih z njihovimi zdravili, skupaj s kritično razpravo o omejitvah omenjenih študij.

Podatki so izhajali iz zelo širokega nabora heterogenih študij z različnimi zdravili in v različnih obdobjih. Mnoge od teh študij so bile majhne in niso bile posebej oblikovane za oceno tveganja za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A. Študije so večinoma imele eno vejo in niso zbirale podatkov za izvedbo primerjalne analize (samo primerjava pdFVIII in rFVIII ali znotraj razreda rFVIII). Vendar so splošne ocene stopenj pojava zaviralcev iz teh študij za posamezna zdravila na splošno v skladu z ugotovitvami velikih opazovalnih študij.

Pri večjih in bolj relevantnih študij za zdravila s pdFVIII so bile opažene stopnje pojava zaviralcev (pogosto ni bila navedena raven titrov) v razponu od 3,5 do 33 %, pri večini približno 10–25 %. Vendar pa je bilo v številnih primerih premalo podatkov o metodah, populaciji bolnikov in naravi zaviralcev, da bi ocenili informacije v okviru novejših objavljenih podatkov. Za večino zdravil z rFVIII so na voljo novejši in ustrežnejši podatki iz kliničnih preskušanj pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Stopnje pojava zaviralcev v teh študijah se gibljejo od 15 do 38 % za vse titre zaviralcev in od 9 do 22,6 % za visoke titre zaviralcev; tj. v območju „zelo pogosti“.

Odbor PRAC je obravnaval tudi vmesne rezultate iz študij, ki potekajo, in sta jih predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom CSL (CRD019_5001) in Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

Poleg tega je odbor PRAC pregledal klinična preskušanja in strokovno literaturo glede zaviralcev *de novo* pri predhodno zdravljenih bolnikih. Analiza je pokazala, da je pogostnost pojava zaviralcev veliko manjša pri predhodno zdravljenih kot pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Iz razpoložljivih

podatkov je razvidno, da se v številnih študijah, vključno z registrom EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) pogostnost lahko razvrsti kot „občasno“.

Študija SNIPPET

Študija SIPPET je bila neslepo, randomizirano, multicentrično, večnacionalno preskušanje, v kateri so preučili pojavnost nevtralizirajočih aloprotiteles pri bolnikih s hudo prirojeno hemofilijo A (plazemska koncentracija FVIII < 1 %) s koncentraty pdFVIII ali rFVIII. Vključeni so bili primerni bolniki (< 6 let, moški, huda hemofilija A, brez predhodnega zdravljenja s katerim koli koncentratom FVIII ali le minimalno zdravljeni s krvnimi komponentami) iz 42 ustanov. V študiji ocenjeni primarni in sekundarni izidi so bili pojavnost vseh zaviralcev ($\geq 0,4$ BU/ml) in pojavnost visokega titra zaviralcev (≥ 5 BU/ml).

Zaviralci so se pojavili pri 76 bolnikih, od katerih jih je 50 imelo visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU). Zaviralci so se pojavili pri 29 od 125 bolnikov, zdravljenih s pdFVIII (20 bolnikov je imelo visoke titre zaviralcev), in pri 47 od 126 bolnikov, zdravljenih s rFVIII (30 bolnikov je imelo visoke titre zaviralcev). Kumulativna pojavnost vseh titrov zaviralcev je bila 26,8 % (95-odstotni interval zaupanja [IZ] od 18,4 do 35,2) pri pdFVIII in 44,5 % (95-odstotni IZ od 34,7 do 54,3) pri rFVIII; kumulativna pojavnost visokega titra zaviralcev je bila 18,6 % (95-odstotni IZ od 11,2 do 26,0) pri pdFVIII in 28,4 % (95% IZ, 19,6 na 37,2) pri rFVIII. V Coxovih regresijskih modelih primarnega kazalnika izida je bil rFVIII povezan s 87 % večjo pojavnostjo kot pdFVIII (razmerje ogroženosti 1,87; 95-odstotni IZ od 1,17 do 2,96). Ta povezava je bila dosledno ugotovljena v multivariabilni analizi. Za zaviralce z visokim titrom je bilo razmerje ogroženosti 1,69 (95-odstotni IZ od 0,96 do 2,98).

Sestanek ad hoc strokovne skupine

Odbor PRAC je obravnaval stališča, ki so jih izrazili strokovnjaki na ad hoc sestanku. Strokovna skupina je menila, da so bili upoštevani ustrezni razpoložljivi viri podatkov. Strokovna skupina je predlagala, da so potrebni dodatni podatki za ugotavljanje, ali obstajajo klinično pomembne razlike v pogostnosti pojava zaviralcev med različnimi zdravili s faktorjem VIII in da bi bilo treba takšne podatke načeloma zbirati ločeno za posamezna zdravila, ker bo stopnja imunogenosti težko posplošiti po razredih zdravil (npr. rekombinantni faktor in faktor, pridobljen iz plazme).

Strokovnjaki so se tudi strinjali, da je bila stopnja imunogenosti različnih zdravil na splošno zadostno opisana s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jih je predlagal odbor PRAC, pri čemer so poudarili klinični pomen pojava zaviralcev (zlasti nizkih titrov v primerjavi z visokimi titri) in pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih bolnikih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih. Strokovnjaki so predlagali tudi študije, s katerimi bi lahko dodatno pojasnili imunogene lastnosti zdravil s faktorjem VIII (npr. mehanistične, opazovalne študije).

Razprava

Odbor PRAC je menil, da študija SIPPET kot prospektivno randomizirano preskušanje nima številnih omejitev zasnove opazovalnih in registrskih študij, ki so bile izvedene do sedaj, da bi ocenile tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Vendar odbor PRAC meni, da obstajajo negotovosti v zvezi z ugotovitvami študije SIPPET, ki preprečujejo zaključek, da obstaja

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

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

večje tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno zdravljenih bolnikih z rFVIII kot s pdFVIII v zdravlilih, preučenih v tem kliničnem preskušanju, kot je podrobno opisano v nadaljevanju:

- analiza študije SIPPET ne omogoča sklepanja o specifičnih zdravlilih, saj se nanaša samo na majhno število določenih zdravil s FVIII. Študija ni bila zasnovana in ni imela zadostne moči za zbiranje podatkov o posameznih zdravlilih in posledično sklepanje o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravlilih. Pravzaprav je le 13 bolnikov (10 % veje FVIII) prejelo zdravilo z rFVIII tretje generacije. Vendar kljub pomanjkanju robustnih dokazov v podporo različnega tveganja med zdravili z rFVIII slednjega ni mogoče izključiti, saj gre za heterogen razred zdravil z razlikami v sestavi in formulacijah. Zato obstaja velika negotovost glede ekstrapolacije ugotovitev študije SIPPET na celoten razred rFVIII, zlasti za nedavno odobrena zdravila z rFVIII, ki niso bila vključena v preskušanje SIPPET;
- študija SIPPET ima metodološke omejitve, zlasti negotovost, ali je postopek randomizacije (velikost bloka 2) v študiji lahko povzročil pristranskost izbire;
- obstajajo tudi odstopanja od končnega protokola in načrta statistične analize. Statistični zadržki obsegajo dejstvo, da ni bila objavljena predhodno določena primarna analiza in dejstvo, da je bila študija predčasno ustavljena po objavi študije RODIN, ki je pokazala, da bi lahko bilo zdravilo Kogenate FS povezano s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev. Čeprav tega ni bilo mogoče preprečiti, pri predčasni prekinitvi neslepih preskušanj obstaja možnost napake raziskovalca in povečanja verjetnosti zaznave neobstoječega učinka;
- režimi zdravljenja v EU se razlikujejo od režimov v študiji SIPPET. Zato je vprašljiva ustreznost klinične prakse v EU (in torej za zdravila, ki so predmet tega postopka). Ni znano, ali se ugotovitve študije SIPPET lahko ekstrapolirajo na tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih v sedanji klinični praksi v EU, saj sta bila v preteklih študijah kot dejavnik tveganja za pojav zaviralcev predlagana način in intenzivnost zdravljenja. Pomembno je, da povzetki glavnih značilnosti zdravila v EU ne vključujejo modificirane profilakse (kot je opredeljena v študiji SIPPET) kot dovoljene sheme odmerjanja, zato učinek očitnega neravnovesja v neopredeljenih drugih kombinacijah načina zdravljenja na ugotovitve študije SIPPET ni jasen. Posledično še vedno obstaja negotovost, ali bi bila razlika v tveganju za pojav zaviralcev, ugotovljenem v študiji SIPPET, razvidna pri bolnikih, zdravljenih z rutinsko oskrbo, v drugih državah, kjer je način zdravljenja (tj. primarna profilaksa) drugačen od tistega v študiji. Dodatna pojasnila, ki so jih predložili avtorji študije SIPPET, teh negotovosti ne odpravijo v celoti.

Ob upoštevanju zgoraj omenjenih rezultatov študije SIPPET, objavljene literature, vseh informacij, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in mnenj strokovnjakov, izraženih na *ad-hoc* strokovnem sestanku, je odbor PRAC sklenil, da:

- pojav zaviralcev je dokazano tveganje pri zdravlilih s pdFVIII in rFVIII. Čeprav so klinične študije za nekatera posamezna zdravila ugotovile omejeno število primerov pojava zaviralcev, gre za majhne študije z metodološkimi omejitvami ali študije, ki niso ustrezno zasnovane za ovrednotenje tega tveganja;
- zdravila s FVIII so heterogena in verjetnosti različnih stopenj pojavljanja zaviralcev med posameznimi zdravili ni mogoče izključiti;
- v posameznih študijah so odkrili širok razpon pojavljanja zaviralcev med zdravili, vendar je neposredna primerljivost rezultatov študije vprašljiva zaradi razlik v metodologiji študij in populacijah bolnikov v odvisnosti od časa;

- študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila (vključno z nedavno odobrenimi zdravili), ki niso bila vključena v študije;
- na koncu je odbor PRAC ugotovil, da ima večina do sedaj opravljenih študij, v katerih so vrednotili razlike v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil s FVIII, različne možne metodološke omejitve, zato je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da ni jasnih in doslednih dokazov, ki bi kazali na razlike v relativnem tveganju med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII.

Glede na navedeno je odbor PRAC priporočil naslednje spremembe poglavij 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter poglavij 2 in 4 navodila za uporabo za zdravila s FVIII, ki so indicirana za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII), kot sledi:

- poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba spremeniti tako, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII (zlasti opozorilo o različnih kliničnih posledicah nizkega in visokega titra zaviralcev);
- v zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Ker dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev, je treba take izjave odstraniti. Razpoložljivi podatki podpirajo pogostnost pojava zaviralcev FVIII v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih bolnikih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato odbor PRAC priporoča, da se povzetki glavnih značilnosti zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo. Za zdravila, pri katerih poglavje 4.2 vsebuje naslednjo izjavo za predhodno nezdravljene bolnike: *„<Predhodno nezdravljeni bolniki. Varnost in učinkovitost zdravila { (izmišljeno) ime} pri predhodno nezdravljenih bolnikih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. >“*, zgoraj navedene pogostnosti za predhodno nezdravljene bolnike ne bi smeli uveljaviti. V zvezi s poglavjem 5.1 je treba vse sklice na študije pojava zaviralcev pri predhodno nezdravljenih in predhodno zdravljenih bolnikih izbrisati, razen če so bile študije izvedene v skladu z načrtom študij za pediatrično populacijo ali študije zagotavljajo zanesljive dokaze o pogostnosti pojava zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki je manjša kot „zelo pogosti“ ali pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki se razlikuje od „občasni“ (kot je določeno v prilogah PRAC AR).

Poleg ocene vseh odgovorov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet s susoktokogom alfa (Obizur), je odbor PRAC menil, da izid tega napotitvenega postopka v skladu s členom 31 ne velja za omenjeno zdravilo zaradi indikacije za zdravilo Obizur (pridobljena hemofilija A zaradi inhibitornih protiteles proti endogenemu FVIII) in drugačne ciljne populacije.

Razmerje med koristmi in tveganji

Na podlagi dokazov iz študije SIPPET ter podatkov iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ter stališč, ki so jih izrazili strokovnjaki *ad-hoc* strokovnega sestanka, se je odbor PRAC strinjal, da sedanji dokazi

ne zagotavljajo jasnih in doslednih dokazov o statistično in klinično pomembnih razlikah glede tveganja za pojav zaviralcev med zdravili z rFVIII in pdFVIII. Ni mogoče sklepati o vlogi VWF pri zaščiti pred pojavom zaviralcev.

Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila.

V posameznih študijah so odkrili širok razpon pojavnosti zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih med zdravili, študija SIPPET pa ni bila zasnovana, da bi razlikovala med zdravili znotraj posameznega razreda. Zaradi zelo različnih študijskih metod in populacij bolnikov, ki so bili proučeni v različnih obdobjih, ter nedoslednih ugotovitev med študijami, je odbor PRAC ugotovil, da dokazi v celovitosti ne podpirajo sklepa, da zdravila z rekombinantnim faktorjem VIII kot razred predstavljajo večje tveganje za pojav zaviralcev kot razred zdravil, pridobljenih iz plazme.

Poleg tega je odbor PRAC opozoril, da so trenutno pri več zdravilih s FVIII v informacijah o zdravilu navedeni rezultati študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Ker dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, odbor PRAC priporoča, da se povzetki glavnih značilnosti zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Glede na navedeno je odbor PRAC menil, da razmerje med koristjo in tveganjem zdravil s faktorjem VIII, indiciranih za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII), ostaja ugodno, če se spremenijo informacije o zdravilu (poglavja 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Postopek ponovne proučitve

Po sprejetju priporočila odbora PRAC maja 2017 na seji odbora PRAC je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom LFB Biomedicaments izrazil nestrinjanje s prvotnim priporočilom odbora PRAC.

Glede na podrobno opisane razloge imetnika dovoljenja za promet je odbor PRAC v okviru ponovne proučitve znova ocenil razpoložljive podatke.

Razprava odbora PRAC v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila (vključno z nedavno odobrenimi zdravili), ki niso bila vključena v študije. Ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII.

Na splošno je odbor PRAC ohranil svoje mnenje, da se morajo standardizirane informacije o pogostnosti za zdravila s FVIII pri predhodno nezdravljenih in pri predhodno zdravljenih bolnikih odražati v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, razen če se za specifično zdravilo ne dokaže drugo območje pogostnosti z robustnimi kliničnimi študijami, katerih rezultati so povzeti v poglavju 5.1.

Posvetovanje s strokovnjaki

Odbor PRAC se je posvetoval s strokovnjaki na *ad hoc* sestanku glede nekaterih vidikov, ki so del podrobno opisanih razlogov, predloženih s strani družbe LFB Biomedicaments.

Na splošno je strokovna skupina podprla prvotne zaključke odbora PRAC in se strinjala, da predlagane informacije o zdravilu zagotavljajo ustrezno raven podatkov, s katero primerno obvestijo zdravnika in bolnike o tveganju za pojav zaviralcev. Dodatna sporočila o dejavnih tveganja za pojav zaviralcev, ki presegajo informacije o zdravilu, ali dodatni ukrepe za zmanjšanje tveganja niso bili priporočeni.

Skupina se je strinjala tudi, da se specifični podatki o pogostnosti zaviralcev za vsako zdravilo ne smejo vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila, ker razpoložljive študije nimajo zadostne moči za natančne sklepe o absolutni pogostnosti za vsako zdravilo ali za relativne pogostnosti pojava zaviralcev med zdravili.

Strokovnjaki so poudarili, da je treba spodbujati sodelovanje med akademskim svetom, industrijo in regulativnimi organi za zbiranje usklajenih podatkov prek registrov.

Zaključki odbora PRAC

Po začetnem ocenjevanju in postopku ponovnega pregleda odbor PRAC ohranja mnenje, da razmerje med koristmi in tveganjem pri zdravilih, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz človeške plazme ali rekombinantno, ostaja ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu (poglavje 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Odbor PRAC je 1. septembra 2017 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo rekombinantni koagulacijski faktor VIII (glejte prilogo I in prilogo A);
- odbor PRAC je upošteval celotne predložene podatke z vidika tveganja za pojav zaviralcev za razrede zdravil s FVIII, pridobljenih rekombinantno ali iz plazme, pri predhodno nezdravljenih bolnikih. To je obsegalo objavljeno literaturo (študija SIPPET⁶), podatke, pridobljene v posameznih kliničnih preskušanjih, in vrsto opazovalnih študij, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet, vključno s podatki, pridobljenimi v velikih multicentričnih kohortnih študijah, podatke, ki so jih predložili pristojni nacionalni organi držav članic EU, ter odzive avtorjev študije SIPPET. Odbor PRAC je upošteval tudi razloge, ki jih je predložila družba LFB Biomedicaments kot podlago za zahtevo za ponovno preučitev priporočila odbora PRAC, ter mnenji z dveh strokovnih sestankov, ki sta potekala 22. februarja in 3. avgusta 2017;
- odbor PRAC je ugotovil, da študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila, ki niso bila vključena v študije;
- odbor PRAC je prav tako menil, da imajo dosedanje študije številne metodološke omejitve in da na podlagi razpoložljivih podatkov na splošno ni jasnih in doslednih dokazov, ki bi nakazovali razlike v relativnih tveganjih med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in

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

opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII. Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila;

- odbor PRAC je ugotovil, da sta bili učinkovitost in varnost zdravil s faktorjem VIII, ki so indicirana za zdravljenje in profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A, dokazani. Glede na razpoložljive podatke je odbor PRAC menil, da so potrebne spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravila s FVIII: poglavje 4.4 je treba spremeniti, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII. V zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Rezultati kliničnih študij, ki niso dovolj robustni (npr. imajo metodološke omejitve), se ne smejo odražati v informacijah o zdravilih s FVIII. Odbor PRAC je v skladu s tem priporočil spremembe informacij o zdravilu. Poleg tega dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato je odbor PRAC priporočil, da se informacije o zdravilu za ta zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Zato je odbor PRAC ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz plazme ali rekombinantno, še vedno ugodno in priporoča spremembe pogojev dovoljenj za promet.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.