

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iblias 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblias 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblias 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblias 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblias 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett nominalment fih 250/500/1,000/2,000/3,000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana.

- 1 mL ta' Iblias 250 IU fih madwar 100 IU (250 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- 1 mL ta' Iblias 500 IU fih madwar 200 IU (500 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- 1 mL ta' Iblias 1000 IU fih madwar 400 IU (1,000 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- 1 mL ta' Iblias 2000 IU fih madwar 400 IU (2,000 IU / 5 mL) ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- 1 mL ta' Iblias 3000 IU fih madwar 600 IU (3,000 IU / 5 mL) ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.

Il-qawwa (IU) hija stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopea Ewropea. L-attività speċifika ta' Iblias hija madwar 4,000 IU/mg ta' proteina.

Octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti umana b'tul shih (rDNA)) hi proteina ppurifikata li għandha 2,332 amino acids. Hu magħmul minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti f'ċelluli tal-kliewi ta' frieh tal-hamsters (baby hamster kidney, BHK) li fihom ikun ġie introdott il-gene ta' fattur VIII uman. Iblias jiġi ppreparat mingħajr iż-żieda ta' kwalunkwe proteini miksubin mill-bniedem, jew mill-annimali fil-proċess tal-kultura taċ-ċelluli, purifikazzjoni jew formulazzjoni finali.

Għal-li ta' kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: solidu, talewn abjad sa kemmxajn fl-isfar.

Solvent: ilma għall-injezzjonijiet, soluzzjoni ċara.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti li għandhom emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). Iblias jista' jintuża għall-gruppi kollha ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura trid tkun taht is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fil-kura tal-emofilja.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq is-severità tad-defiċjenza ta' fattur VIII, fuq il-post u l-ammont ta' hrug tad-demem, u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

L-għadd ta' unitajiet ta' fattur VIII li jingħata huwa mkejje b'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma relatati ma' l-istandard attwali tal-WHO dwar prodotti tal-fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija mfissra bħala perċentwali (mqabbla ma' plazma normali tal-bniedem) jew bħala Unitajiet Internazzjonali (IU) (mqabbla ma' standard internazzjonali ta' fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali waħda (IU) ta' attività ta' fattur VIII, hija ekwivalenti għall-ammont ta' fattur VIII li hemm 60 mL wiehed ta' plazma normali tal-bniedem.

Kura fil-Pront

Il-kalkulazzjoni tad-doża meħtieġa ta' fattur VIII hija bbazata fuq sejbiet empiriċi li Unità Internazzjonali (IU) waħda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem, tgholli l-attività ta' fattur VIII fil-plażma b' 1.5% sa 2.5% ta' attività normali.

Id-doża meħtieġa hija determinata permezz ta' dawn il-formuli:

Unitajiet meħtieġa = piż tal-ġisem (kg) x xjienda mixtieqa ta' fattur VIII (% jew IU/dL) x reċiproku tal-irkupru osservat (i.e. 0.5 għal irkupru ta' 2.0%).

L-ammont li għandu jingħata u l-frekwenza tal-ghoti għandhom dejjem ikunu mmirati għall-effettività klinika meħtieġa fil-każ individwali.

F'każ ta' avveniment tal-emoragġiji li ġejjin l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex tkun anqas mill-livell indikat (bħala % ta' normal) waqt il-perijodu li jikkorrispondi. It-tabella li ġejja tista' tintuża biex tkun ta' gwida għad-dożaġġ meħtieġ waqt episodji ta' hrug ta' demm u operazzjoni:

Tabella 1: Gwida għad-dożaġġ waqt episodji ta' hruġ ta' demm u operazzjoni

Qawwa tal-emorraġġija/ Tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mehtieg (%) (IU/dL)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/ Dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġġija		
Emartrosi bikrija, fsada mill-muskoli jew mill-ħalq	20 - 40	Irrepeti kull 12 sa 24 siegħa. Mill-anqas ġurnata waħda, sakemm jitfejjaq l-episodju ta' fsada kif indikat mill-uġiħ jew ikun hemm fejqan.
Emartrosi aktar mifruxa, fsada mill-muskoli jew ematoma	30 - 60	Irrepeti l-infużjoni kull 12 - 24 siegħa għal 3 - 4 ijiem jew aktar, sakemm jitfejjaq l-uġiħ u d-dizabbiltà akuta.
Emorraġġi li jistgħu jkunu fatali	60 - 100	Irrepeti l-infużjoni kull 8 sa 24 siegħa sakemm tieqaf it-theddida.
Kirurġija		
Kirurġija minuri inkluż qluġħ ta' snien	30 - 60	Kull 24 siegħa, għal mill-anqas ġurnata, sa meta jkun hemm fejqan.
Kirurġija maġġuri	80 - 100 (qabel u wara l-kirurġija)	Irrepeti l-infużjoni kull 8 - 24 siegħa sa fejqan adegwat tal-ferita, u wara terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex tinżamm l-attività ta' fattur VIII ta' 30% sa 50% (IU/dL).

Profilassi

Għall-profilassi kontra fsada li ddum għal żmien twil, f'pazjenti li għandhom emofilija A severa, id-dożi tas-soltu għall-adolexxenti (li jkollhom ≥ 12 -il sena) u pazjenti adulti huma ta' 20 sa 40 IU ta' Iblias għal kull kg ta' piż tal-ġisem minn darbtejn sa tliet darbiet fil-ġimgħa. F'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti zġħar, għandu mnejn ikun mehtieg li d-dożi jingħataw aktar ta' spiss jew li d-dożi jkunu aktar għoljin.

Pazjenti li ma kinux ikkurati fil-passat

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Iblias f'pazjenti li ma kinux ikkurati fil-passat ma ġewx determinati s'issa. Dejta limitata hi disponibbli.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju dwar is-sigurtà u l-effikaċja twettaq fi tfal ta' 0-12-il sena (ara sezzjoni 5.1); dejta limitata hi disponibbli għal tfal ta' età inqas minn sena. Id-dożi ta' profilassi rakkomandati huma ta' 20-50 IU/kg darbtejn fil-ġimgħa, tliet darbiet fil-ġimgħa jew kull jumejn skont il-htigijiet individwali. Għal pazjenti pedjatriċi li għandhom 12-il sena u aktar, ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża huma l-istess bħal dawk tal-adulti.

Metodi ta' kif għandu jingħata

Uża għal ġol-vini.

Iblias għandu jingħata permezz ta' injezzjoni fil-vini fuq medda ta' bejn 2 sa 5 minuti skont il-volum totali. Ir-rata ta' amministrazzjoni għandha tiġi determinata skont kif iħossu l-pazjent (l-ogħla rata tal-injezzjoni: 2 mL/min).

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6 u l-fuljett ta' tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Reazzjonijiet allergiċi magħrufa għal proteini li ġejjin mill-grieden jew mill-hamsters.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jikkawgħaw allergiji huma possibbli b'Iblas.

Jekk isehhu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu l-użu tal-prodott mediċinali immedjatament u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu horriqija, dardir, urtikarja ġeneralizzata, għafis fis-sider, tharhar, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw (inibituri) għall-fattur VIII, hija komplikazzjoni magħrufa fl-immanigġjar ta' individwi li għandhom l-emofilja A. Dawn l-inibituri normalment huma immunoglobulini IgG, li jaġixxu kontra l-attività pro-koagulanti ta' fattur VIII, u jiġu mkejla f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull mL ta' plazma bl-użu tal-analiżi modifikata. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa inibituri jiddependi fuq is-severità tal-marda kif ukoll fuq kemm ikun espost għall-fattur VIII, b'dan ir-riskju jkun l-ogħla fl-ewwel 20 ġurnata ta' esponiment. Rarement, wiehed jista' jiżviluppa inibituri wara l-ewwel 100 ġurnata ta' esponiment.

Ġew osservati kazijiet ta' inibitur rikorrenti (*titre* baxx) wara li pazjenti kkurati minn qabel b'aktar minn 100 ġurnata ta' esponiment u bi storja preċedenti li jiżviluppaw inibituri qalbu minn prodott ta' fattur VIII għall-iehor. Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu ssorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kull bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali l-pazjenti kkurati bi prodotti ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni, għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi u testijiet tal-laboratorju xierqa.

Jekk il-livelli mistennija tal-attività ta' fattur VIII fil-plazma ma jintlahqux, jew jekk il-hruġ ta' demm ma jiġix iktar kontrollat b'doża adattata, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur ta' fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, it-terapija b'fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għazliet terapeutiċi oħrajn għandhom jiġu kkunsidrati. L-immanigġjar ta' pazjenti bħal dawn għandu jkun implexxi minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u inibituri ta' fattur VIII.

Avvenimenti kardjovaskulari

Pazjenti bl-emofilja b'fatturi ta' riskju jew mard kardjovaskulari jistgħu jkunu fl-istess riskju li jiżviluppaw avvenimenti kardjovaskulari bħal pazjenti mingħajr emofilja meta t-tagħqid tad-demm ikun ġie normalizzat permezz ta' kura b'FVIII. Elevazzjoni tal-livelli ta' FVIII wara l-ghoti, b'mod partikolari f'dawk b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari eżistenti, tista' tikkawża pazjent li jkollu tal-inqas fl-istess riskju ta' għeluq tal-kanali jew infart mijokardjaku bħall-popolazzjoni li m'għandhomx l-emofilja. B'konsegwenza ta' dan, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal fatturi ta' riskju kardijaci.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter

Jekk tagħmir ta' aċċess venuż ċentrali (CVADs) ikun meħtieġ, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD inkluż infezzjonijiet lokali, batterimja u trombożi fis-sit tal-kateter, għandu jiġi kkunsidrat. Dawn il-kumplikazzjonijiet ma' ġewx assoċjati mal-prodott innifsu.

Dokumentazzjoni

Hu rakkomandat bil-qawwa li kull darba li Iblias jingħata lil pazjenti, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm assoċjazzjoni bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

Kontenut tas-sodium

Għall-qawwa ta' 250/500/1,000 IU:

Wara r-rikostituzzjoni, dan il-prodott mediċinali ikun fih 0.081 mmol ta' sodium f'kull kunjett ta' soluzzjoni rikostitwita (li jikkorrispondi għal 1.86 mg f'kull kunjett). Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Għall-qawwa ta' 2,000/3,000 IU:

Wara r-rikostituzzjoni, dan il-prodott mediċinali ikun fih 0.156 mmol ta' sodium f'kull kunjett ta' soluzzjoni rikostitwita (li jikkorrispondi għal 3.59 mg f'kull kunjett). Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma ġew irrappurtati l-ebda interazzjonijiet ta' prodotti li fihom fattur VIII ta' koagolazzjoni umana (rDNA) ma' prodotti mediċinali ohrajn.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Minhabba l-okkorrenza rari ta' lemo-filija A fin-nisa, mhux disponibbli esperjenza dwar l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala. Ma sarx studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'fattur VIII. Għalhekk, fattur VIII għandu jintuża fit-tqala biss meta jkun hemm indikazzjoni ċara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Iblias jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-tnehhija fl-annimali ma ġietx studjata. Għalhekk, fattur VIII għandu jintuża waqt it-treddigh jekk ikun indikat b'mod ċar biss.

Fertilità

Ma tawwettqux studji dwar il-fertilità fl-annimali b'Iblias, u l-effett tiegħu fuq il-fertilità umana ma ġiex stabbilit fi provi klinici kkontrollati. Billi Iblias hu proteina ta' sostituzzjoni ta' fattur VIII endogenu, mhuma mistennija l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Jekk il-pazjenti jkollhom sturdament jew sintomi ohra li jaffettwaw il-hila tagħhom biex jikkonċentraw u jirreaġixxu, huwa rakkomandat li ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel ir-reazzjoni tbatti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jistghu jinkludu anġjoedima, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, fwawar, urtikarja ġeneralizzata, uġiġh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, nuqqas ta' kwiet, takikardija, għafis tas-sider, tnefnim, rimettar, tharhir) ġew osservati u f'xi każijiet jistghu jiżviluppaw f'anafilassi severa (li tinkludi xokk).

Jista' jsehh l-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteini tal-ġrieden u tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'Iblias. Jekk jiżviluppaw inibituri bħal dawn, il-kundizzjoni se tidher bħala riġon kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru speċjalizzat tal-emofilja.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ppreżentata hawn taht hi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Preferut). Il-frekwenzi ġew evalwati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2: Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fil-provi kliniċi

Standard MedDRA Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfadenopatija	komuni
	Inbibizzjoni ta' FVIII	mhux komuni (PTPs)*
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjoni, takikardija tas-sinus	komuni
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġh addominali, skonfort addominali, dispepsja	komuni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, skonfort fis-sider, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni **	komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras, sturdament	komuni
	Indeboliment fis-sens tat-togħma	mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqad	komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk, raxx***, dermatite allergika	komuni
	Urtikarja	mhux komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	mhux komuni

* Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel

** jinkludi hruq ta' fluwidu mis-sit tal-injezzjoni, ematoma, uġiġh fis-sit tal-infużjoni, ħakk, nefha

*** raxx, raxx eritematuż, raxx pruritiku

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studji kliniċi li tlestew b'71 pazjent pedjatriku li ġew ikkurati fil-passat, instab li l-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal kienu simili għal dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda sintomi ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana, ma ġie rrappurtat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini kontra emorraġija, fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demm, Kodiċi ATC: B02BD02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kumpless tal-fattur VIII/fattur von Willebrand (vWF) huwa magħmul minn żewġ molekuli (fattur VIII u vWF) li għandhom funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. Meta jingħata permezz ta' infużjoni lill-pazjent bl-emofilja, il-fattur VIII jehel ma' vWF fis-sistema taċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Meta l-fattur VIII ikun attiv, huwa jaħdem bħala ko-fattur fuq il-fattur IX attiv, biex b' hekk iżid ir-rata ta' bidla tal-fattur X għal fattur X attiv. Meta l-fattur X ikun attiv, huwa jbidel prothrombin għal thrombin. Thrombin ibiddel fibrinogen għal fibrin u b'hekk id-demm ikun jista' jagħqad. L-emofilja A hija marda ereditarja li taffettwa l-koagulazzjoni tad-demm, li tgħaddi mill-kromosoma tas-sess u hija kkawżata minn livelli mnaqqsa ta' fattur VIII:C u twassal għall-kwantità kbira ta' fsada fil-ġogi, muskoli, u organi interni, kemm b' mod spontanju kif ukoll wara xi aċċident jew trawma kirurġika. Permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni l-livelli ta' fattur VIII fil-plażma jiżdiedu u b'hekk tkun tista' ssehh tiswija temporanjarment tad-defiċjenza tal-fattur u tnaqqas it-tendenza ta' fsada.

Iblas ma fihx il-fattur von Willebrand.

Effetti farmakodinamiċi

Il-hin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT) jitwal f' nies bl-emofilja. Determinazzjoni ta' aPTT hu assaġġ konvenzjonali *in vitro* li jkejjel l-attività bijoloġika ta' fattur VIII. Kura b'rFVIII tinnormalizza l-aPTT u huwa simili għal dak miksub b'fattur VIII li jkun ġie mill-plażma.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kontroll u prevenzjoni ta' hruġ ta' demm

Żewġ studji multicentriċi, open-label, cross-over, mhux ikkontrollati, li fihom il-parteciċipanti ntgħazlu b' mod każwali, li saru f' adulti/adolesxenti emofilja A severa (< 1%) li ġew ikkurati fil-passat qabel, u studju wieħed multicentriku, open label, mhux ikkontrollat, li twettaq fi tfal li ġew ikkurati fil-passat, li kellhom < 12-il sena, b'emofilja A severa.

Total ta' 204 individwu kienu ġew inkluzi fil-programm ta' prova klinika, 153 individwu li kellhom ≥ 12-il sena u 51 individwu li kellhom < 12-il sena. 140 individwu ġew ikkurati għal mill-inqas 12-il xahar, u 55 minn dawn l-individwi għal medjan ta' 24 xahar.

Tabella 3: Konsum u rati globali ta' suċċess (pazjenti kkurati bi profilassi biss)

	Tfal iżghar (0 < 6 sni n)	Tfal li għandhom iktar żmien (6 < 12-il sena)	Adolexxenti u adulti 12-65 sena			Total
			Studju 1	Studju 2 Dożaġġ ta' 2 x/gimg ha	Studju 2 Dożaġġ ta' 3 x/gimg ha	
Parteċipanti fl-istudju	25	26	62	28	31	172
Doża/injezzjoni ta' profilassi, IU/kg BW medjan (min, max)	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)
ABR – il-hruġ ta' demm kollu (medjan, 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)
Doża/injezzjoni għal kura ta' hruġ ta' demm Medjan (min; max)	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)
Rar ta' suċċess*	92.4 %	86.7%	86.3%	95.0%	97.7%	91.4%

Rata ta' hruġ ta' demm analizzata ABR

Q1 l-ewwel quartile; Q3 it-tielet quartile

BW: Piż tal-ġisem

* Ir-rata ta' suċċess definit bħala % tal-hruġ ta' demm ikkurat b'suċċess b'= $\leq$ 2 infużjonijiet

5.2 Taqirrit farmakokinetiku

Il-Profil Farmakokinetiku (PK) ta' Iblis gie evalwat f'PTPs b'emofilja A severa wara 50 IU/kg f'21 individwu li kellhom $\geq$ 18-il sena, 5 individwi li kellhom $\geq$ 12-il sena u < 18-il sena u 19-il individwi li kellhom < 12-il sena.

Mudell PK tal-popolazzjoni gie żviluppat bbażata fuq il-kejl kollu disponibbli ta' FVIII (minn teħid ta' kampjuni PK dens u l-kampjuni ta' rkupru kollha) matul it-3 studji klinici li jippermetti kalkolu tal-parametri PK għal individwi fid-diversi studji. It-tabella 4 hawn taht tipprovdi parametri PK ibbażati fuq il-mudell PK tal-popolazzjoni.

Tabella 4: Parametri PK (medja ġeometrika (%CV)) ibbażati fuq assaġġ kromoġeniku. *

Parametru tal-PK	≥ 18-il sena N=109	12-< 18-il sena N=23	6-< 12-il sena N=27	0-< 6-il sena N=24
T _{1/2} (sigħat)	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 _{ss} (dL/kg)	0.56 (14)	0.61 (14)	0.77 (15)	0.92 (11)

* Ibbażat fuq estimi PK tal-popolazzjoni

** AUC ikkalkulata għal doża ta' 50 IU/kg

Kejl ripetut tal-PK wara minn 6 sa 12-il xahar ta' kura ta' profilassi b'Iblis ma indika l-ebda tibdil rilevanti fil-karatteristiċi PK wara kura fit-tul.

Fi studju internazzjonali li kien jinvolvi 41 laboratorju kliniku, il-prestazzjoni ta' Iblis f'assaġġi FVIII:C ġiet evalwata u mqabbla ma' prodott rFVIII b'tul shih li kien imqiegħed fis-suq. Riżultati konsistenti ġew determinati għaż-żewġ prodotti. L-FVIII:C ta' Iblis jista' jitkejjel fil-plażma b'assaġġ tal-koagulazzjoni ta' stadju wieħed kif ukoll b'assaġġ kromoġeniku permezz tal-metodi ta' rutina tal-laboratorju.

L-analiżi ta' kull irkupru *inkrementali* rreġistrat f'pazjenti kkurati minn qabel urjet żjieda medjana ta' > 2% (> 2 IU/dL) kull IU/kg ta' piż tal-ġisem għal Iblis. Dan ir-riżultat huwa simili għall-valuri rrappurtati għal fattur VIII li ġej mill-plażma tal-bniedem. Ma kien hemm ebda bidla rilevanti matul il-perjodu ta' kura ta' 6-12-il xahar.

Tabella 5: Riżultati ta' rkupru inkrementali ta' Fazi III

Parteċipanti fl-istudju	N=115
Riżultati tal-assaġġ kromoġeniku Medjan; (Q1; Q3) (IU/dL / IU/kg)	2.3 (1.8; 2.6)
Riżultati tal-assaġġ bi stadju wieħed Medjan; (Q1; Q3) (IU/dL / IU/kg)	2.2 (1.8; 2.4)

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro*, u effett tossiku minn dożi ripetuti fuq tul ta' żmien qasir, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma sarux studji dwar tossiċità minn dożi ripetuti itwal minn 5 ijiem, studji dwar tossiċità riproduttiva u studji dwar il-karċinoġeniċità. Studji bħal dawn mhumiex ikkunsidrati li huma sinifikanti minhabba l-produzzjoni ta' antikorpi kontra l-proteina umana eterologa fl-annimali. (Ukoll, FVIII hi proteina intrinsika u mhix magħrufa li tikkawża kwalunkwe effetti riproduttivi jew karċinoġeniċi.)

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Preċipit

Sucrose
Histidine
Glycine
Sodium chloride
Calcium chloride
Polysorbate 80

Solvent

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Għandhom jintużaw biss is-settijiet tal-infużjoni pprovduti għandhom jintużaw għar-rikostituzzjoni u injezzjoni billi l-kura tista' tfalli minhabba li l-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni tal-bniedem jista' jiġi assorbit fuq l-uċuħ interni ta' ċertu tagħmir tal-infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni ntweriet għal 3 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

Wara r-rikostituzzjoni, minn aspekk mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Tagħmlux fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjetti fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Fiz-żmien totali tiegħu ta' skadenza ta' 30 xahar, meta l-prodott jinżamm fil-kaxxa ta' barra jista' jinħażen f'temperatura sa 25°C għal perijodu limitat ta' 12-il xahar. F'dan il-każ il-prodott jiskadi fit-tmiem ta' dan il-perijodu ta' 12-il xahar jew fid-data ta' meta jiskadi fuq il-kunjett tal-prodott, liema minnhom tiġi l-ewwel. Id-data l-ġdida ta' meta jiskadi għandha tiġi mmarkata fuq il-kartuna ta' barra.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Kull pakkett ta' Iblias fil-

- kunjett wiehed bl-it-trab (kunjett ta' 10 mL ta' hġieġ trasparenti ta' tip 1 b'tapp blend għatu griż tal-gomma ta' bromobutajl u sigill tal-aluminju).
- kunjett wiehed bis-solvent (kunjett ta' 6 mL ta' hġieġ trasparenti ta' tip 1 b'tapp blend griż tal-gomma tal-chlorobutyl u sigill tal-aluminju)
- pakkett addizzjonali b':
 - 1 tagħmir tat-trasferiment tal-filtru 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 sett biex ittaqab il-vina
 - 1 siringa ta' 5 mL li tintrema wara li tintuża
 - 2 biċċiet bl-alkohol li jintużaw darba biss

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandu jiġi ppreparat u mogħti jinstabu fil-fuljett ta' tagħrif ipprovdut ma' Iblias.

Il-prodott mediċinali rikostitwit hu soluzzjoni ċara u bla kulur.

It-trab ta' Iblias għandu jiġi rrikostitwit biss bis-solvent ipprovdut (2,5 mL jew 5 mL ilma għall-injezzjonijiet) bl-użu tat-tagħmir tal-filtru tal-kunjett sterili fornut. Għall-infużjoni, il-prodott għandu

jigi ppreparat taht kondizzjonijiet asettici. Jekk xi komponent tal-pakkett ikun miftuh jew ikollu l-
hsara, tużax dan il-komponent.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara. Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu
spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Tużax Iblias jekk tinduna li hemm il-
frak preżenti jew is-soluzzjoni hija mdardra.

Wara li tirrikostitwixxi, s-soluzzjoni għandha tiġi miġbuda permezz tat-tagħmir tal-filtru tal-kunjett
fis-siringa sterili li tintrema wara li tintuża (it-tnejn fornuti). Iblias għandu jiġi rikostitwit u mogħti
permezz tal-komponenti (adapter tal-kunjett, kunjett bl-ilma għall-injezzjonijiet, siringa li tintrema
wara li tintuża, sett għat-titqib tal-vina) ipprovduti ma' kull pakkett.

Il-prodott rikostitwit għandu jiġi ffiltrat qabel ma jingħata biex jitneħħa xi frak li jista' jkun preżent
fis-soluzzjoni. L-iffiltrar jinkiseb bl-użu tal-adapter tal-kunjett.

Biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu
tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Germanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija
Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNES II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠ KA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-FRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manufattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way,
Berkeley, CA 94710
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke agġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

KMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-Effikaċja wara l-awtorizzazzjoni: Sabiex jinvestiga s-sigurtà u l-effikaċja ta' Iblias f'pazjenti li ma kinux ittrattati minn qabel l-MAH se jissottometti r-riżultati tal-istudju li għaddej bhalissa " <i>13400 - Leopold Kids Part B</i> "	12/2018
Studju dwar l-Effikaċja wara l-awtorizzazzjoni: Sabiex jinvestiga s-sigurtà u l-effikaċja ta' trattament fit-tul b'Iblias, l-MAH se jissottometti r-riżultati tal-istudju li għaddej bhalissa " <i>13400 - Leopold Kids extension</i> "	12/2020

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Iblis 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
fatur VIII rikombinanti uman tal-koagulazzjoni (octocog alfa)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kunjett wiehed: 250 IU octocog alfa (100 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
Kunjett wiehed: 500 IU octocog alfa (200 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
Kunjett wiehed: 1,000 IU octocog alfa (400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
Kunjett wiehed: 2,000 IU octocog alfa (400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
Kunjett wiehed: 3,000 IU octocog alfa (600 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).

3. LISTA TA' EĊCIPJENTI

Sucrose, histidine, glycine, sodium chloride, calcium chloride, polysorbate 80.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed bi trab.
Kunjett wiehed b'2.5 mL ilma għall-injezzjonijiet.
Kunjett wiehed b'5 mL ilma għall-injezzjonijiet.
Pakkett wiehed ta' apparat li fih:
- 1 tagħmir tat-trasferiment tal-filtru 20/20 [Mix2Vial]
- 1 sett biex ittagħat il-vina
- 1 siringa ta' 5 mL li tintrema wara li tintuża
- 2 biċċiet ta' alkohol li jintużaw darba biss

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użi għal gol-vina. Doża li tintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

EXP (Fi tmiem perijodu ta' 12-il xahar jekk mahzun f'temperatura sa 25°C):

Tużax wara din id-data.

Jista' jinhażen f'temperaturi sa 25°C għal sa 12-il xahar sad-data ta' skadenza indikata fuq it-tikketta. Innota d-data ta' skadenza għida fuq il-kaxxa.

Wara r-rikostituzzjoni, il- prodott irid jintuża fi żmien 3 sigħat. Tagħmlux fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-frigġ. Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjetti fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata trid tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Iblis 250
Iblis 500
Iblis 1000
Iblis 2000
Iblis 3000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN KUNJETT BIT-TRAB GHAL SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Iblis 250 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 1000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 2000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 3000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
fattur VIII rikombinanti uman tal-koagulazzjoni (octocog alfa)
Użu għal ġol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIZ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 IU (octocog alfa) (100 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
500 IU (octocog alfa) (200 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
1,000 IU (octocog alfa) (400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
2,000 IU (octocog alfa) (400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
3,000 IU (octocog alfa) (600 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT B'ILMA GHALL-INJEZZJONI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, U LEY PARTI INDIVIDWALI

2.5 mL [għar-rikostituzzjoni tal-qawwiet 250/500/1,000 IU]

5 mL [għar-rikostituzzjoni tal-qawwiet 2,000/3,000 IU]

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TACFINI

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Iblis 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Iblis 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (octocog alfa)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħall-tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Iblis u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Iblis
3. Kif għandek tuża Iblis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Iblis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Iblis u għalxiex jintuza

Iblis hu mediċina li fiha is-sustanza attiva fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti, imsejha wkoll octagon alfa. Iblis huwa magħmul permezz ta' teknoloġija rikombinanti mingħajr żieda tal-ebda komponenti derivati minn bniedem jew mill-annimali fil-proċess tal-manifattura. Fattur VIII hu proteina li tinsab b'mod naturali fid-demm li tgħinu biex jagħqad.

Iblis huwa intiz onal kura u l-prevenzjoni ta' fsada f'adulti, adolexxenti u tfal ta' kull età li għandhom l-emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Iblis

Tużax Iblis

- jekk inti allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6 u t-tmiem ta' sezzjoni 2).
 - jekk inti allergiku/a għall-proteini li ġejjin mill-ġrieden jew mill-ħamsters.
- Tużax Iblis jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk int m'intiex żgur dwar dan, tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tuża din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Oqgħod attent hafna b'Iblis u kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk:

- ikollok tagħfis fis-sider, sturdament (inkluż meta tqum minn bilqiegħda jew minn pożizzjoni minduda), horriqija, raxx bil-ħakk (urtikarja), tharhir, jew thossok dghajjef jew sturdut. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika rari u severa li sseħħ għal għarrieda (reazzjoni

anafilattika) għal Iblias. Jekk jiġri dan, **waqqaf l-ghoti tal-prodott** minnufih u fittex għajna medika.

- il-fsada tiegħek mhux qed tiġi kkontrollata bid-doża tiegħek tas-soltu ta' Iblias. Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' ssehh matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'Iblias, għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- qabel tkun żviluppajt inibituri ta' fattur VIII għal prodott differenti. Jekk tbiddel il-prodotti ta' fattur VIII, tista' tkun f'riskju li l-inibitur jerga' jiffaċċa.
- ġejt avżat li għandek mard tal-qalb jew li għandek riskju ta' mard tal-qalb.
- tkun tehtieg tagħmir ta' aċċess venuż ċentrali (CVAD), għall-ghoti ta' Iblias. Inti tista' tkun f'riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD inkluż infezzjonijiet lokali, batterja fid-demm (batterimja) u l-formazzjoni ta' embolu tad-demm fil-kanal tad-demm (trombozi) fejn jidhhal il-kateter.

Medicini ohra u Iblias

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-ahhar jew tista' tnehi xi medicina ohra.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw għall-pazjenti ta' kull età.

Tqala u treddigh

Esperjenza bl-użu ta' prodott li fihom fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhumiex disponibbli billi emofilja A rarament issehh fin-nisa. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Iblias mhux probabbli li jaffettwa l-fertilità f'pazjenti rgjel jew nisa, peress li s-sustanza attiva tinstab b'mod naturali fil-gisem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok sturdament jew kwalunkwe sinjomi ohra li jaffettwaw il-hila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi, issuqx u thaddimx magni qabel ir-reazzjoni tbatti.

Iblias fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull doża, u għalhekk hija kkunsidrata essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Dokumentazzjon

Hu rakkomanda li kull darba li tuża Iblias, iżżomm nota tal-isem u n-numru tal-lott tal-prodott.

3. Kif jgħandek tuża Iblias

It-trattament b'Iblias se jinbeda minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti bl-emofilja A. Dejjem għandek tuża din il-medicina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kura ta' hrug ta' demm

It-tabib tieghek se jikkalkula d-doża ta' din il-medicina u kemm għandek tużaha frekwenti sabiex tikseb il-livell mehtieg ta' attività ta' fattur VIII fid-demm tieghek. It-tabib għandu dejjem jaġġusta id-doża u l-frekwenza tal-ghoti skont il-htigijiet individwali tieghek. Kemm Iblias li għandek tuża u d-drabi li għandek tużah jiddependi fuq diversi fatturi bħal:

- piż tal-ġisem tieghek
- is-severità tal-emofilja
- fejn ikun il-hrug ta' demm u kemm ikun serju
- jekk għandekx inibituri u kemm hu għoli t-titre tal-inibitur
- l-livell ta' fattur VIII li jkun mehtieg.

Prevenzjoni ta' hrug tad-demm.

Jekk qed tuża Iblias biex tevita fsada (profilassi), it-tabib tieghek se jikkalkula d-doża għalik. Din għenierlament tkun fuq firxa ta' 20 sa 40 IU ta' octocog alfa għal kull kg ta' piż tal-ġisem, injetta darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa. Madankollu, f'ċerti każijiet, speċjalment għal pazjenti żgħar, jista' jkun mehtieg li d-doži jinghataw aktar ta' spiss jew li d-doži jkunu aktar għoljin.

Testijiet tal-laboratorju

Huwa rakkomandat hafna li jsiru testijiet xierqa tal-laboratorju tal-plażma f'intervall xierqa sabiex jiġi żgurat li livelli xierqa ta' fattur VIII ikunu ġew milhuqa u miżmuma. Għal intervent kirurgiku magġur, monitoraġġ mill-qrib tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi tal-koagulazzjoni jrid isir.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Iblias jista' jintuża fi tfal ta' kull età. Fi tfal taht l-età ta' 12-il sena, għandhom mnejn ikunu mehtieġa doži oghla jew injezzjonijiet aktar frekwenti mill-adulti.

Pazjenti b'inibituri

Jekk it-tabib tieghek ikun qallek li żviluppajt inibituri ta' fatturi VIII jista' jkollok bżonn tuża doża akbar ta' Iblias biex tikkontrolla fsada. Jekk din id-doża ma tikkontrollax il-fsada t-tabib tieghek jista' jikkonsidra li jaghtik prodott ieħor.

Kellem lit-tabib tieghek jekk tkun trid aktar informazzjoni dwar dan.

Iżżidx id-doża ta' Iblias li tuża biex tikkontrolla l-hrug ta' demm minghajr ma tiċċekkja mat-tabib tieghek.

Tul ta' żmien tal-kura

It-tabib tieghek għandu jgħidlek, kemm u kull meta għandha tinghata din il-medicina.

Generalment, trattament għal emofilja jehtieg li jinghata matul haġtek kollha.

Kif jinghata Iblias

Din il-medicina hi maħsuba għall-injezzjoni go vina fuq medda ta' 2 sa 5 minuti skont il-volum totali u l-livell ta' kumdità tieghek u għandha tintuża fi żmien 3 sigħat wara t-thejjija tas-soluzzjoni.

Kif tipprepara Iblias għall-ghoti

Uża bis l-oggetti li huma pprovduti ma' kull pakkett ta' din il-medicina. Jekk dawn il-komponenti ma jkunux iustghu jintużaw, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tieghek. Jekk xi komponent tal-pakkett ikun miftuh jew ikollu l-hsara, tużahx.

Għandek tiffiltra l-prodott rikostitwit qabel l-ghoti biex tneħhi xi frak li jista' jkun hemm fis-soluzzjoni. **Inti qed tiffiltra permezz ta' adattatur tal-Mix2Vial.**

Din il-medicina **m'għandhiex** tithallat ma' soluzzjonijiet għall-infużjoni ohra. Tużax soluzzjonijiet li jkun fihom frak li jidher jew li jkunu mċajpra. Segwi l-istruzzjonijiet mogħtija mit-tabib tieghek b'attenzjoni u uża **l-istruzzjonijiet dettaljati għar-rikostituzzjoni u l-ghoti pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett.**

Jekk tuża Iblias aktar milli suppost

Ma kienu rrapurtati l-ebda kazijiet ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni. Jekk użajt aktar Iblias milli suppost, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tuża Iblias

- Agħti d-doża li jmiss tiegħek minnufih u ssokta f'intervalli regolari kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.
- **M'għandekx** tuża doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tuża Iblias

Tieqafx tuża Iblias mingħajr ma tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall-kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-iktar effetti sekondarji **serji** huma **reazzjonijiet allergiċi** jew xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa, mhux komuni li taffettwa l-pressjoni u t-tehid tan-nifs). Jekk iehhu reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, **waqqaf l-injezzjoni/infużjoni immedjatament u kellek li tabib tiegħek minnufih**. Kull wahda mis-sintomi li ġejjin **waqt l-injezzjoni/infużjoni** tista' tkun twissija bikrija ta' reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi:

- tagħfis tas-sider/sensazzjoni ġenerali li ma tiossokx tajjeb
- sturdament
- pressjoni baxxa ħafifa (pressjoni tad-demm kemmxejn imnaqqs, li tista' ġġiegħlek thossok stordut meta tqum bilwiegħa)
- dardir

Għal pazjenti li kienu kkurati qabel b'Fattur VIII (aktar minn 150 jum ta' kura), antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni (inqas minn pazjent 1 minn kull 100). Jekk dan isehh, il-medicina tiegħek tista' ma ttejjax taħdem kif suppost, u inti jista' jkollok hruġ ta' demm persistenti. Jekk dan isehh, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji possibbli oħra:

Komuni

(jistgħu jaffettwaw minn persuna wahda sa 10 persuni):

- għonq tal-limfa mkabbrin (nefha taħt il-ġilda tal-ghonq, taħt id-dirġajn jew fil-groin)
- palpitazzjonijiet tal-qalb (thossok qalbek thabbat hafna, malajr, jew b'mod irregolari)
- tanbit mghaġġel tal-qalb
- uġiġh jew skonfort fl-istonku
- indigestjoni
- deni
- uġiġh jew skonfort fis-sider
- reazzjonijiet lokali fil-post fejn tkun injettajt il-medicina (eż. hruġ ta' demm taħt il-ġilda, ħakk intens, nefha, sensazzjoni ta' hruq, hmura temporanja)
- uġiġh ta' ras
- sturdament
- diffikultà biex torqod
- raxx/raxx bil-ħakk

Mhux komuni

(jistghu jaffettwawsa persuna wahda li qed tużah minn kull 100):

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu reazzjoni allergika severa għal għarrieda
- disgewżja (toghma stramba)
- urtikarja (raxx bill-hakk)
- fwawar (hmura tal-wieċ)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Iblis

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aħzen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.

Żomm din il-medicina fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Din il-medicina tinzamm fil-kaxxa ta' barra tista' tinhażen f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perijodu wieħed sa 12-il xahar meta tinzamm fil-kartuna ta' barra tagħha. Jekk taħzen din il-medicina fit-temperatura ambjentali tal-kamra din tiskadi wara 12-il xahar jew fid-data ta' skadenza jekk din tiġi l-ewwel.

Trid tiehu nota tad-data ta' meta jiskadi għidha fil-kaxxa ta' barra.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friġġ. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tintuża fi żmien 3 sigħat. Dan il-prodott huwa għall-użu ta' darba biss. Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' darba ta' xahar.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frik jew s-soluzzjoni tidher imdardra.

Tarmix medicini mal-ilma ta' drenaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li n'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Iblis

Trab

Is-sustanza **attiva** hi l-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (octocog alfa). Kull kunjett ta' Iblis fih nominalment 250, 500, 1,000, 2,000 jew 3,000 IU octocog alfa.

Is-sustanzi **l-oħra** huma sucrose, histidine, glycine, sodium chloride, calcium chloride, polysorbate 80 (ara fit-tmiem ta' sezzjoni 2).

Solvent

Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher Iblis u l-kontenut tal-pakkett

Iblis huwa disponibbli bhala trab u solvent ghal soluzzjoni għall- injezzjoni u huwa trab niexef, li jista' jkun magħqud ta' lewn bajdani sa kemmxajn fl-isfar. Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni hija ċara.

Il-komponenti għar-rikostituzzjoni u l-ghoti huma pprovduti ma' kull pakkett ta' din il-medicina.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Sími: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

Lietuva

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

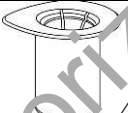
CSL Behring UK Limited

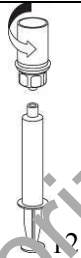
Tel: +44 (0)1444 447405

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Istruzzjonijiet dettaljati għar-rikostituzzjoni u l-ghoti ta' Iblias permezz tal-adattatur tal-Mix2Vial:

1.	Aħsel idejk sewwa billi tuża sapun u ilma shun.	
2.	Saħħan iż-żewġ kunjetti mhux miftuhin f'idejk sakemm jilhqu temperatura komda (taqbiżx 37°C).	
3.	Kun ċert/a li l-prodott u l-ghotjen li jinqalgħu tal-kunjett bis-solvent u t-tappijiet jiġu ttrattati b'soluzzjoni antisettika u jithallew jinxfu qabel ma tiftah il-pakkett tal-Mix2Vial.	
4.	Iftah il-pakkett tal-Mix2Vial billi tqaxxar l-ghatu. Tnehhix il-Mix2Vial mill-pakkett tal-folja!	
5.	Poġġi l- kunjett bis-solvent fuq wiċċ lixx u nadif, u zomm il-kunjett b'mod sod. Hu l-Mix2Vial flimkien mal-pakkett tal-folja u mbotta l-ponta tat-tarf tal-adattatur il- blu dritt 'l isfel minn got-tapp tal-kunjett tas-solvent.	
6.	B'attenzjoni nehhi l-pakkett tal-folja mis-sett tal-Mix2Vial billi zommu mix-xifer, u tiġbed b'mod vertikali 'l fuq. Kun ċert/a li tiġbed 'il barra il-pakkett tal-folja biss u mhux is-sett tal-Mix2Vial.	
7.	Poġġi l- kunjett tal-prodott fuq wiċċ lixx u sod. Aqleb il-kunjett tas-solvent bis-sett tal-Mix2Vial imwahhal miegħu u mbotta l-ponta tat-tarf tal-adattatur trasparenti dritt 'l isfel minn got-tapp tal-kunjett tal-prodott. Is-solvent se jnixxi awtomatikament għal-kunjett tal-prodott.	
8.	B'id wahda aqbad in-naħa tal-prodott tas-sett tal-Mix2Vial u bl-id l-oħra aqbad in-naħa tas-solvent u holl is-sett b'attenzjoni f'żewġ biċċiet billi ddawwar lejn ix-xellug. Armi l-kunjett tas-solvent bl-adattatur il- blu tal-Mix2Vial imwahhal.	
9.	Bil-mod dawwar il-kunjett tal-prodott bl-adattatur trasparenti mwahhal miegħu sakemm is-sustanza tinhall kollha. Thawwad. Iċċekkja b'attenzjoni liex tara jekk ikunx hemm xi frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Tużax soluzzjonijiet li jkun fihom frak viżibbli jew li jkunu mċajprin.	
10.	Igħbed l-arja għal siringa vojta u sterili. Waqt li l-kunjett tal-prodott ikun f'pozizzjoni vertikali, waha is-siringa mat-tagħmir tal-Luer Lock tal-Mix2Vial billi ddawwar lejn il-lemin. Injetta l-arja għal-kunjett tal-prodott.	

11.	Filwaqt li żżomm il-plaġer tas-siringa magħfus, dawwar is-sistema ta' taht fuq u igbed is-soluzzjoni gos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.	
12.	Issa li s-soluzzjoni tkun giet ittrasferita fis-siringa, żomm it-tubu ċilindriku tas-siringa b'mod sod (filwaqt li żżomm il-plaġer tas-siringa jhares 'l isfel) u skonnettja l-adattatur trasparenti tal-Mix2Vial minn mas-siringa billi ddawwar lejn ix-xellug. Żomm is-siringa b'mod vertikali u mbotta il-plaġer sakemm ma jibqax arja fis-siringa.	
13.	Applika turnikett fi drieghek.	
14.	Iddeċiedi fejn se tagħti l-injezzjoni u naddaf il-gilda b'imselha bl-alkohol.	
15.	Taqqaq il-vina u wahhal is-sett għat-titqib tal-vina bi stikk.	
16.	Halli d-demm inixxi lura lejn it-tarf miftuh tas-sett għat-titqib tal-vina u mbagħad wahhal is-siringa bis-soluzzjoni. Kun ċert/a li ma jidholx demm gos-siringa.	
17.	Nehhi t-turnikett.	
18.	Injetta s-soluzzjoni go vina fuq perjodu ta' 2 sa 5 minn, waqt li żżomm għajnejk fuq il-pożizzjoni tal-labra. Il-veloċità tal-injezzjoni għandha tkun ibbażata fuq il-konfort tiegħek, iżda m'għandhiex tkun iktar minn 2 mL kull minn ta.	
19.	Jekk ikun hemm dżonn li tingħata doża oħra, uża siringa ġdida bil-prodott rikostitwit kif deskritt hawn fuq.	
20.	Jekk ma tkunx meħtieġa doża addizzjonali, nehhi s-sett għat-titqib tal-vina u s-siringa. Żomm garża b'mod sod fuq is-sit tal-injezzjoni fuq id-driegħ stirat tiegħek għal madwar 2 minuti. Finalment, applika garża żgħira fuq is-sit tal-injezzjoni u ara jekk ikunx hemm bżonn li tagħmel stikk.	

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-kura ta' emofilja kongenitali bħalissa hija bbażata fuq terapija sostituttiva profilattika jew indipendenti bil-fattur ta' koagulazzjoni VIII (FVIII). B'mod ġenerali, it-terapija sostituttiva FVIII tista' tiġi kkategorizzata f'żewġ klassijiet wiesgħin ta' prodotti: FVIII derivat mill-plażma (pdFVIII) u rikombinanti (rFVIII). Hija awtorizzata firxa wiesgħa ta' prodotti pdFVIII u rFVIII individwali għall-użu fl-Unjoni Ewropea.

Kumplikazzjoni magħgħuri tat-terapija FVIII hija l-okkorrenza ta' antikorpi (inibituri) IgG li jinnewtralizzaw l-attività ta' FVIII, u b'hekk jikkawżaw it-telf tal-kontroll tal-fsada. Il-kura ta' pazjenti li żviluppaw inibituri tehtieg ġestjoni individwali b'attenzjoni u tista' tkun rezistenti għat-terapija.

Il-kura b'kemm pdFVIII kif ukoll b'rFVIII tista' twassal għall-iżvilupp tal-inibituri (ittestjat bil-metodu ta' Nijmegen tal-assaġġ Bethesda u definit bħala ≥ 0.6 unitajiet Bethesda (BU, Bethesda units) għal inibitur ta' "titre baxx" u > 5 BU għal inibitur ta' "titre għoli").

L-okkorrenza tal-iżvilupp tal-inibituri f'pazjenti ta' emofilja A li jkunu qed jirċievu prodotti FVIII ħafna drabi sseħħ f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement (PUPs, previously untreated patients) jew f'pazjenti kkurati b'mod minimu (MTPs, minimally treated patients) li għadhom fl-ewwel 50 jum ta' esponiment (EDs, days of exposure) għall-kura. L-inibituri għandhom inqas probabbiltà li jidhru f'pazjenti li jkunu ġew ikkurati preċedentement (PTPs).

Il-fatturi ta' riskju magħrufin għall-iżvilupp tal-inibituri jistgħu jiġu raggruppati f'fatturi relatati mal-pazjent u mal-kura:

- Fatturi ta' riskju relatati mal-pazjent jinkludu t-tip ta' mutazzjoni tal-ġene F8, is-severità tal-emofilja, l-etniċità, storja familjari ta' żvilupp tal-inibituri u possibbilment il-kostituzzjoni ta' HLA-DR (Antigen Lewkoċitarju tal-Bniedem - Relata ma' antigen D, Human Leukocyte Antigen - antigen D Related).
- Il-fatturi relatati mal-kura jinkludu l-intensità tal-esponiment, in-numru ta' jiem ta' esponiment (EDs), kura indipendenti li tohloq riskju akbar mill-profilassi, partikolarment fil-kuntast ta' sinjali ta' periklu bħal trauma jew kirurgija, u età żgħira fl-ewwel kura li tohloq riskju ogħla.

Għad hemm incertezzi dwar jekk hemmx differenzi sinifikanti fir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri bejn tipi differenti ta' prodott ta' sostituzzjoni ta' FVIII. Id-differenzi bejn il-prodotti f'kull klassi FVIII u konsegwentement riskji differenzjali bejn prodotti individwali, huma bijoloġikament plawżibbli. Il-klassi pdFVIII tikkonsisti minn prodotti bi jew mingħajr il-Fattur Von Willebrand (VWF, Von Willebrand Factor) u dawk b'VWF fihom medda ta' livelli VWF. Xi studji sperimentali ssuġġerew irwol għall-VWF fil-protezzjoni ta' epitopi ta' FVIII mir-rikonossiment minn ċelloli li jipprezentaw antigens, li b'hekk inaqqsu l-immunoġenicità, għalkemm dan jibqa' teoretiku. VWF mhuwiex preżenti f'rFVIII, iżda hemm eteroġenità sinifikanti fil-klassi rFVIII, pereżempju, minħabba l-proċessi differenti ta' manifattura li jintużaw, b'medda vasta ta' prodotti minn manifatturi differenti prodotti matul l-aħħar 20 sena. Dawn il-proċessi differenti ta' manifattura (inkluż il-linji differenti ta' ċelloli li jintużaw, biex jinħadmu l-prodotti rFVIII) jistgħu teoretikament iwasslu għal immunoġenicità differenzjali.

F'Mejju 2016, prova open-label, randomizzata kkontrollata bl-għan li tindirizza l-incidenza ta' inibituri bejn iż-żewġ klassijiet (prodotti pdFVIII vs. rFVIII) ġiet ippubblikata fin-New England Journal of Medicine¹. Din il-prova, magħrufa bħala l-istudju SIPPET ("Stharrig ta' Inibituri fi Trabi li jidhru jinxu Esposti għal Prodotti tal-Plażma, Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Tadders") saret biex tevalwa r-riskju relattiv tal-inibituri f'pazjenti kkurati b'pdFVIII meta mqabbel ma' rFVIII. Din sabet li pazjenti kkurati bi prodotti rFVIII kellhom incidenza ogħla ta' 87 % tal-inibituri kollha minn dawk ikkurati b'pdFVIII (li kien fih VWF) (proporzjon ta' periklu, 1.87; 95% CI, 1.17 sa 2.96).

Fis-6 ta' Lulju 2016, Paul-Ehrlich-Institut, il-Ġermanja, beda referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakovigilanza, u talab lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt potenzjali tar-riżultati tal-istudju SIPPET fuq l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti FVIII rilevanti u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk dawn għandhomx jinżammu,

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

jiġu varjati, sospiżi jew revokati u jekk għandhomx jiġu implimentata xi miżuri tal-imminizzazzjoni tar-riskju. Ir-referenza tiffoka fuq ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs.

Wara l-pubblikazzjoni riċenti dwar l-istudju SIPPET, il-MAHs intalbu jivvalutaw l-impatt potenzjali tar-riżultati ta' dan l-istudju u ta' dejta oħra relevanti dwar is-sigurtà fuq l-iżvilupp tal-inibituri f'PUPs fuq l-MA tal-prodott FVIII tagħhom inkluż kunsiderazzjoni dwar miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju.

L-awturi ewlenin tal-istudju SIPPET ġew mistiedna wkoll biex iwieġbu għal lista ta' mistoqsijiet dwar il-metodi u s-sejbiet tal-istudju u biex jipprezentaw il-konklużjonijiet tagħhom fil-laqgħa plenarja tal-PRAC ta' Frar 2017. Biex jasal għall-konklużjoni tiegħu, il-PRAC ikkunsidra wkoll informazzjoni pprezentata mill-awturi ewlenin tal-istudju SIPPET waqt ir-referenza.

Diskussjoni klinika

Studji ta' osservazzjoni ppubblikati

It-tweġibiet tal-MAHs irreferew għal medda ta' studji ta' osservazzjoni ppubblikati (i-CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, fost oħrajn) li fittxew li jevalwaw kwalunkwe riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri bejn il-klassijiet ta' pdFVIII u ta' rFVIII, kif ukoll kwalunkwe riskju differenzjali ta' żvilupp tal-inibituri bejn il-prodotti fil-klass rFVIII.

Dawn l-istudji rendew riżultati differenti u huma affettwati mill-limitazzjonijiet tal-istudji ta' osservazzjoni, u b'mod partikolari minn preġudizzju possibbli tal-għażiż. Ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri huwa multifattoralji (minbarra kwalunkwe riskju speċifiku għall-prodott putattiv), u tali studji mhux dejjem setgħu jiġbru informazzjoni dwar il-kovariati relevanti u jagġustaw l-analiżijiet bix-xieraq; il-konfużjoni residwali hija inevitabilment inċerta sinifikanti. Barra minn hekk, maż-żmien kien hemm tibdil fil-proċess ta' manifattura ta' prodotti individwali u tibdil fir-regimens tal-kura bejn iċ-ċentri, għalhekk, tqabbil ta' "ogġetti identiċi" bejn il-prodotti mhux dejjem ikun possibbli. Dawn il-fatturi jagħmlu l-kontroll ta' tali studji u l-interpretazzjoni tar-riżultati ta' sfida.

L-istudju CANAL² ma sab l-ebda evidenza ta' differenza fil-klassi, inkluż prodotti pdFVIII bi kwantitajiet konsiderevoli tal-fattur von Willebrand; għall-inibituri "klinikament relevanti" il-proporzjon ta' riskju agġustat kien ta' 0.7 (95% CI 0.4-1.1), u għall-inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU) kien ta' 0.8 (95% CI 0.4-1.3).

L-istudju RODIN/Pednet³ ukoll ma sab l-ebda evidenza ta' differenza fil-klassi fir-riskju ta' inibituri bejn pdFVIII kollha vs rFVIII kollha; għall-inibituri "klinikament relevanti" il-proporzjon ta' riskju agġustat kien ta' 0.96 (95% CI 0.62-1.49), u għall-inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU/ml) kien ta' 0.95 (95% CI 0.56-1.61). Madankollu, l-istudju sab evidenza ta' riskju miżjud ta' inibituri (kollha u ta' titre għoli) għat-2ⁿⁱ generazzjoni rFVIII octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) meta mqabbel mat-3^{et} generazzjoni rFVIII octocog alfa (li kien xprunat biss minn dejta għal Advate).

Simili għal RODIN/Pednet, l-istudju UKHCDO sab riskju miżjud sinifikanti ta' inibituri (kollha u ta' titre għoli) għal Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII tat-2ⁿⁱ generazzjoni) meta mqabbel ma' Advate (rFVIII tat-3^{et} generazzjoni). Għalkemm dan sar mhux sinifikanti meta pazjenti mir-Renju Unit (li ġew inklużi wkoll fl-istudju RODIN/Pednet) ġew esklużi. Kien hemm ukoll evidenza għal riskju miżjud b'Refacto AF (rFVIII tat-3^{et} generazzjoni ieħor) vs Advate, iżda għall-iżvilupp tal-inibituri kollha biss. Bħall-istudju UKHCDO, l-istudju FranceCoag ukoll ma sab l-ebda riskju miżjud statistikament sinifikanti għal xi prodotti rFVIII vs Advate meta pazjenti Franciżi (fl-istudju RODIN/Pednet ukoll) ġew esklużi.

Qabel ir-referenza attwali, ġie nnutat li l-PRAC kien diġà kkunsidra l-implikazzjonijiet tal-istudji RODIN/Pednet, UKHCDO u FranceCoag għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq fl-UE għall-prodotti FVIII. Fl-2013, il-PRAC kien ikkonkluda li s-sejbiet ta' RODIN/Pednet ma kinux robusti biżżejjed biex jappoġġjaw konklużjoni li Kogenate FS/Helixate NexGen ġie assoċjat ma' riskju miżjud li jiżviluppa inibituri tal-fattur VIII meta mqabbel ma' prodotti oħra. Fl-2016, il-PRAC kien ikkunsidra s-sejbiet tal-metaanalizi tat-tliet studji kollha (l-istudji RODIN/Pednet, UKHCDO u FranceCoag) u għal darb'oħra kkonkluda li l-evidenza li hemm disponibbli attwalment ma

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>

tikkonfermax li Kogenate Bayer/Helixate NexGen huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' inibituri tal-fattur VIII, meta mqabbel ma' prodotti tal-fattur VIII rikombinanti oħra f'PUPs.

Studji sponsorjati minn MAH

L-MAHS ipprovdew analiżi ta' żvilupp tal-inibituri ta' titre baxx u għoli f'PUPs b'emofilja A severa (FVIII < 1%) mill-provi kliniċi u l-istudji ta' osservazzjoni kollha li saru bil-prodotti tagħhom, flimkien ma' diskussjoni kritika dwar il-limitazzjonijiet ta' dawn l-istudji.

Id-dejta giet minn medda wiesgħa ħafna ta' studji eteroġeni fost il-prodotti u maż-żmien. Ħafna minn dawn l-istudji kienu zgħar u ma kinux imfasslin speċifikament biex jevalwaw ir-riskju ta' inibituri f'PUPs b'emofilja A severa. L-istudji kienu l-aktar ta' fergħa wahda u ma pprovdewx dejta biex iwettqu analiżi komparattiva (jew bejn pdFVIII u rFVIII bħala tqabbil bejn il-klassi, jew fil-klassi rFVIII). Madankollu, l-istimi ġenerali tar-rati tal-inibituri minn dawn l-istudji għal prodotti individwali huma b'mod wiesa' konformi mas-sejbiet minn studji ta' osservazzjoni kbar.

Mill-istudji akbar u aktar relevanti għall-prodotti pdFVIII, ir-rati tal-inibituri osservati (huma drabi mhux iddikjarati jekk hux ta' titre għoli jew baxx) varjaw minn 3.5 għal 33 %, b'ħafna madwar 10-25 %. Madankollu, f'ħafna każijiet, giet ipprovduta ftit informazzjoni dwar il-metodi ta' popolazzjonijiet tal-pazjent u n-natura tal-inibituri sabiex tiġi vvalutata l-informazzjoni fil-kuntest ta' dejta ppubblikata aktar riċenti. Għal ħafna mill-prodotti rFVIII, hemm disponibbli informazzjoni aktar għida u aktar relevanti minn provi kliniċi f'PUPs. Ir-rati tal-inibituri f'dawn l-istudji jvarjaw minn 15 għal 38 % għall-inibituri kollha u 9 għal 22.6 % għall-inibituri ta' titre għoli; jiġifieri fil-medda ta' "komuni ħafna".

Il-PRAC ikkunsidra wkoll riżultati interim ippreżentati mill-MAHs minn studji li għadhom għaddejjin minn CSL (CRD019_5001) u Bayer (Leopold KIDS, 13400, parti 2).

Barra minn hekk, il-PRAC eżamina l-provi kliniċi u l-letteratura xjentifika għal inibituri *de novo* f'PTPs. L-analiżi wriet li l-frekwenza tal-iżvilupp tal-inibituri hija ħafna aktar baxxa f'PTPs meta mqabbla ma' f'PUPs. Id-dejta disponibbli wriet li f'ħafna studji inkluż ir-registru EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), il-frekwenza tista' tiġi kklasifikata bħala "mhux komuni".

L-istudju SIPPET

L-istudju SIPPET kien prova open-label, randomizzata, multiċentrika, multinazzjonali li tinvestiga l-inċidenza ta' allo-antikorpi newtralizzanti f'pazjenti b'emofilja A kongenitali severa (konċentrazzjoni ta' FVIII fil-plażma ta' <1%) b'jew l-urju ta' konċentrati pdFVIII jew rFVIII. Il-pazjenti eligibbli (<6 snin, irġiel, emofilja severa A, ebba kura preċedenti b'xi konċentrat ta' FVIII jew kura minima biss b'komponenti tad-demem) ġew inklużi minn 42 post. L-eżiti primarji u sekondarji li ġew ivvalutati f'dan l-istudju kienu l-inċidenza tal-inibituri kollha (≥ 0.4 BU/ml) u l-inċidenza ta' inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU/ml), rispettivament.

L-inibituri żviluppaw f'76 pazjent, 50 minnhom kellhom inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU). L-inibituri żviluppaw f'29 mill-125 pazjent ikkurati b'pdFVIII (20 pazjent kellhom inibituri ta' titre għoli) u f'47 mill-126 pazjent ikkurati b'rFVIII (30 pazjent kellhom inibituri ta' titre għoli). L-inċidenza kumulattiva tal-inibituri kollha kienet 26.8% (intervall ta' kunfidenza [CI, confidence interval] ta' 95 %, 18.4 sa 35.2) b'pdFVIII u 44.5 % (CI ta' 95%, 34.7 sa 54.3) b'rFVIII; l-inċidenza kumulattiva ta' inibituri ta' titre għoli kienet 18.6 % (CI ta' 95%, 11.2 sa 26.0) u 28.4 % (CI ta' 95%, 19.6 sa 37.2), rispettivament. F'mudelli ta' rigressjoni Cox għall-end-point primarju tal-inibitur kollha, rFVIII gie assoċjat ma' inċidenza oghla ta' 87 % milli pdFVIII (proporzjon ta' riskju, 1.87, CI ta' 95%, 1.17 sa 2.96). Din l-assoċjazzjoni giet osservata b'mod konsistenti f'analiżi multivarjabbli. Għall-inibituri ta' titre għoli, il-proporzjon ta' riskju kien 1.69 (CI ta' 95%, 0.96 sa 2.96).

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, Zanoni E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

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

L-esperti qablu wkoll li l-grad tal-immunogeniċità ta' prodotti differenti gie deskritt b'mod adegwat globalment mal-emendi għall-SmPC proposti mill-PRAC li jenfasizzaw ir-relevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri (b'mod partikolari inibituri ta' titre baxx meta mqabbla ma' ta' titre għoli), kif ukoll il-frekwenza ta' "komuni ħafna" f'PUPs u "mhux komuni" f'PTPs. L-esperti ssuġġerew ukoll studji li setgħu jikkarakterizzaw aktar il-proprietajiet immunogeniċi tal-prodotti mediċinali tal-fażi VIII (eż. studji mekkanistiċi, ta' osservazzjoni).

IL-PRAC ikkunsidra li bħala prova randomizzata prospettiva, l-istudju SIPPET evita bosta mil-limitazzjonijiet tat-tfassil tal-istudji ta' osservazzjoni u dawk ibbażati fuq registru li saru s'issa sabiex jiġi evalwat ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs. Madankollu, il-PRAC huwa tal-fehma li hemm xi incertezzi fir-rigward tas-sejbiet tal-istudju SIPPET li jipprekludu l-konklużjoni li hemm riskju ogħla ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs ikkurati bi prodotti rFVIII milli bi prodotti pdFVIII li ġew studjati f'din il-prova klinika, kif iddettaljat hawn taħt:

- 37

Meta jiġu kkunsidrati r-riżultati ta' hawn fuq minn SIPPET, il-letteratura ppublikata u l-informazzjoni kollha ppreżentata mill-MAHs, kif ukoll il-fehmiet espressi mill-esperti fil-laqgħa ta' esperti *ad hoc*, il-PRAC ikkonkluda li:

- L-iżvilupp tal-inibituri huwa riskju identifikat kemm fi prodotti pFVIII kif ukoll fi prodotti rFVIII. Għalkemm l-istudji kliniċi għal xi prodotti individwali identifikaw numri limitati ta' każi ta' żvilupp tal-inibituri, dawn għandhom tendenza li jkunu studji żgħir b'limitazzjonijiet metodoloġiċi, jew studji li mhumiex imfassla b'mod adegwat biex jevalwaw dan ir-riskju.
- Il-prodotti FVIII huma eteroġeni, u l-plawżibbiltà ta' rati differenti ta' żvilupp tal-inibituri bejn prodotti individwali ma tistax tiġi eskluża.
- L-istudji individwali identifikaw medda wiesgħa ta' żvilupp tal-inibituri fost il-prodotti, iżda hemm dubji dwar it-tqabbil dirett tar-riżultati tal-istudju abbażi tad-diversità tal-metodi tal-istudju u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti maż-żmien.
- L-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minhabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li jevalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti (inkluż prodotti awtorizzati aktar riċentement) li mhumiex inklużi f'tali studji.
- Finalment, il-PRAC innota li s'issa ħafna mill-istudji li jevalwaw riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII huma affettwati minn varjetà ta' limitazzjonijiet metodoloġiċi potenzjali u abbażi tad-dejta disponibbli kkunsidra li m'hemm l-ebda evidenza ċara u konsistenti biex tissuggerixxi differenzi fir-riskju relattiv bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII. Speċifikament, is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll daww mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pFVIII.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC irrakkomanda r-aġġornamenti tas-sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC kif ukoll tas-sezzjonijiet 2 u 4 tal-Fuljett ta' Tagħrif għall-prodotti FVIII indikati għall-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A (defiċjenza tal-fattur VIII konġenitali) kif ġej:

- Is-sezzjoni 4.4 tal-SmPC għandha tiġi emendata biex tinkludi twissija dwar l-importanza klinika tal-monitoraġġ tal-pazjenti għall-iżvilupp tal-inibituri FVIII (b'mod partikolari twissija dwar il-konsegwenzi kliniċi ta' inibituri ta' titre baxx meta mqabbla ma' ta' titre għoli).
- Fir-rigward tas-sezzjonijiet 4.3 u 5.1 tal-SmPC, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux li tinstiet konkluzjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, tali dikjarazzjonijiet għandhom jitneħħew. Id-dejta disponibbli tapponġja frekwenza tal-iżvilupp tal-inibituri FVIII fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, għalhekk il-PRAC jirrakkomanda li l-SmPCs għandhom jiġu allinjati ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma jiġix iġġustifikat minn dejta speċifika għall-prodott. Għall-prodotti li għalihom sezzjoni 4.2 tinkludi d-dikjarazzjoni li ġejja għall-PUPs: "*pazjenti li ma gewx ikkurati preċedentement. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' {Isem (ivvintat)} f'pazjenti li ma gewx ikkurati preċedentement għadhom ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.* >), il-frekwenza ta' hawn fuq għall-PUPs m'għandhiex tiġi implimentata. Fir-rigward tas-sezzjoni 5.1, kwalunkwe referenza għal studji dwar l-iżvilupp tal-inibituri fil-PUPs u fil-PTPs għandha titħassar sakemm l-istudji ma saru f'konformità ma' Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatriku jew l-istudji jipprovdu evidenza robusta tal-frekwenza tal-inibituri fil-PUP li hija inqas minn "*komuni ħafna*" jew għall-PTPs li hija differenti minn "*mhux komuni*" (kif stipulat fl-hemżiet tal-PRAC AR).

Wara l-valutazzjoni tat-totalità tat-tweġibiet ippreżentati mill-MAH għal susoctocog alfa (Obizur), il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-eżitu ta' din il-proċedura ta' referenza tal-Artikolu 31 ma japplikax għal dan il-prodott fid-dawl tal-indikazzjoni ta' Obizur (emofilja A akkwiziżta minhabba antikorpi inibitorji għal FVIII endoġenu) u l-popolazzjoni fil-mira differenti.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Abbażi tal-evidenza attwali mill-istudju SIPPET, kif ukoll dejta mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inkluzi fit-tweġibiet tal-MAH, u l-fehmiet espressi mill-esperti tal-laqgħa ta' esperti *ad-hoc*, il-PRAC qabel li l-evidenza attwali ma tipprovdi evidenza ċara u konsistenti ta' xi differenza statistikament u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn prodotti rFVIII u pdFVIII. Ma tista' tinstiet l-evidenza konkluzjoni dwar xi rwol ta' VWF biex jipproteġi kontra l-iżvilupp tal-inibituri.

Minhabba li dawn huma prodotti eteroġeni, dan ma jipprekludix li prodotti individwali jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' żvilupp tal-inibituri fi studji tal-PUP li għadhom għaddejjin jew futuri.

L-istudji individwali identifikaw medda wiesgħa ta' frekwenzi tal-inibituri fil-PUPs fost il-prodotti, u l-istudju SIPPET ma tfassalx biex jagħmel differenzazzjoni bejn prodotti individwali f'kull klassi. Minhabba l-metodi tal-istudju u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti differenti hafna li ġew studjati maż-żmien, u s-sejbiet inkonsistenti fl-istudji, il-PRAC sab li t-totalità tal-evidenza ma tappoġġax konkluzjoni li mediċini tal-fattur VIII rikombinanti, bħala klassi, tohloq riskju akbar ta' żvilupp tal-inibituri mill-klassi derivata mill-plażma.

Minbarra dan, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa, fl-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom, jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux konkluzjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Peress li l-evidenza tissuġġerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, fil-frekwenza ta' "komuni hafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, il-PRAC jirrakkomanda li l-SmPCs għandhom jiġu allinjati ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma jiġix iġġustifikat minn dejta speċifika għall-prodott.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti tal-Fattur VIII indikati għall-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A (defiċjenza tal-fattur VIII kongenitali), jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet li ntlaħaqt it-tim dwarhom għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC).

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC natul il-laqgħa tal-PRAC ta' Mejju 2017, il-MAH LFB Biomedicaments esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mar-rakkomandazzjoni inizjali tal-PRAC.

Minhabba r-raġunijiet iddettaljati pprovduti mill-MAH, il-PRAC wettaq valutazzjoni ġdida tad-dejta disponibbli fil-kuntest tal-eżaminazzjoni mill-ġdid.

Il-konkluzjonijiet tal-PRAC dwar ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid

L-istudju SIPPET ma tfassalx biex ievalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minhabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolazzjoni tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti (inkluz prodotti awtorizzati aktar riċentement) li mhumix inkluzi f'tal-istudji. Is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni, mhumix biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII.

B'mod globali, il-PRAC iżomm il-konkluzjonijiet tiegħu li informazzjoni standardizzata dwar il-frekwenza għal prodotti FVIII fil-PUP u fil-PTP għandha tiġi rifless f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC, sakemm ma tinverxiex medda ta' frekwenza oħra għal prodott mediċinali speċifiku minn studji kliniċi robusti li jipprovdu riżultati tagħhom jingabru fil-qosor f'sezzjoni 5.1.

Konsultazzjoni esperta

Il-PRAC ikkonsidra laqgħa tal-esperti ad hoc dwar xi aspetti li jiffurmaw parti mir-raġunijiet iddettaljati ppreżentati minn LFB Biomedicaments.

B'mod globali, il-grupp ta' esperti appoġġja l-konkluzjonijiet inizjali tal-PRAC u qabel li l-informazzjoni dwar il-prodott proposta tipprovdi livell adegwat ta' informazzjoni sabiex tiġi kkomunikata b'mod xieraq lill-preskriventi u lill-pazjenti dwar ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri. Ma giet irrakkomandata l-evidenza komunikazzjoni addizzjonali, dwar il-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-inibituri minbarra l-informazzjoni dwar il-prodott jew xi miżuri tal-imminimizzar tar-riskju addizzjonali.

Il-grupp qabel ukoll li dejta speċifika dwar il-frekwenza tal-inibituri għal kull prodott għandha tiġi inkluża fl-SmPC peress li l-istudji disponibbli mhumiex fornuti b'mod adegwat biex johorġu konklużjonijiet preċiżi dwar il-frekwenza assoluta għal kull prodott jew dwar il-frekwenza relattiva tal-inibituri bejn il-prodotti.

L-esperti enfassizzaw li l-kollaborazzjoni bejn l-akkademja, l-industrija u r-regolaturi għandha tiżdied sabiex tingabar dejta armonizzata permezz tar-registri.

Konklużjonijiet tal-PRAC

Bħala konklużjoni, wara l-valutazzjoni inizjali u l-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, il-PRAC iżomm il-konklużjoni tiegħu li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-Fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet li ntlaħaq ftehim dwarhom għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC).

Fl-1 ta' Settembru 2017, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni li dak iż-żmien giet ikkunsidrata minn CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakovigilanza, għall-prodotti mediċinali li fihom il-fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti (ara Anness I u Anness A).
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta ppreżentata fir-rigward tar-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għall-klassijiet ta' prodotti FVIII rikombinanti u derivati mill-plażma, f'pazjenti li ġew ikkurati preċedentement (PUPs). Din inkliediet letteratura ppubblikata (l-istudju SIPPET⁶), dejta ġġenerata fi provi kliniċi individwali u medda ta' studji ta' osservazzjoni ppreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, inkluż id-dejta ġġenerata fi studji ta' koorti multicentriċi kbar, dejta ppreżentata mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti tal-Istati Membri tal-UE kif ukoll it-tweġibiet ipprovduti mill-Awturi tal-istudju SIPPET. Il-PRAC ikkunsidra wkoll ir-raġunijiet ippreżentati minn LFB Biomedicaments bħala bażi għat-talba tagħhom għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-fenimiet ta' żewġ laqgħat ta' esperti li saru fit-22 ta' Frar u fit-3 ta' Awwissu 2017.
- Il-PRAC innota li l-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u b'kolloxx, inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minhabba l-eteroġenità fost l-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti li mhumiex inklużi f'tali studji.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-istudji li saru s'issa huma affettwati minn varjetà ta' limitazzjonijiet metodoloġiċi u, dwar il-bilanċ, li m'hemm l-ebda evidenza ċara u konsistenti biex tissuggerixxi differenzi fir-riskju relattiv bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII abbażi ta' dejta disponibbli. Speċifikament, is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fl-iżvilupp tal-inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII. Minhabba li dawn huma prodotti eteroġeni, dan ma jipprekludix li prodotti individwali jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' żvilupp tal-inibituri fi studji tal-PUP li għadhom għaddejjin jew futuri.
- Il-PRAC innota li l-effikaċċja u s-sigurtà ta' prodotti tal-Fattur VIII kif indikati fil-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A ġew determinati. Abbażi tal-informazzjoni disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li huma meħtieġa aġġornamenti tal-SmPC għall-prodotti FVIII: sezzjoni 4.4 għandha tiġi emendata biex tinkludi twissija dwar l-importanza klinika tal-monitoraġġ tal-pazjenti għall-iżvilupp tal-inibituri FVIII. Fir-rigward tas-sezzjonijiet 4.8 u 5.1, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa jinkludu referenza għal dejta minn

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

riżultati tal-istudju li ma jippermettux konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Ir-riżultati ta' studji kliniċi li mhumex robusti biżżejjed (eż. huma affettwati minn limitazzjonijiet metodoloġiċi) m'għandhomx jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti FVIII. Il-PRAC irrakkomanda tibdiliet għall-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq. Minbarra dan, peress li l-evidenza tissuġġerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, fil-frekwenza ta' "komuni hafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, il-PRAC irrakkomanda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn il-prodotti għandha tiġi allinjata ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma tiġix iġġustifikata minn dejta speċifika għall-prodott.

Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-Fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti jibqa' favorevoli u rrakkomanda l-varjazzjonijiet għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mal-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.