

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iblias 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250/500/1 000/2 000/3 000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII.

- Jeden ml produktu Iblias 250 j.m. zawiera około 100 j.m. (250 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu Iblias 500 j.m. zawiera około 200 j.m. (500 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu Iblias 1000 j.m. zawiera około 400 j.m. (1 000 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu Iblias 2000 j.m. zawiera około 400 j.m. (2 000 j.m./5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu Iblias 3000 j.m. zawiera około 600 j.m. (3 000 j.m./5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu testu chromogennego według Farmakopei Europejskiej. Aktywność swoista produktu Iblias wynosi około 4 000 j.m./mg białka.

Oktokog alfa (pełnej długości rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zawierającym 2 332 aminokwasy. Jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach nerki młodych chomików (ang. *baby hamster kidney cells*, BHK), do których wprowadzono gen ludzkiego czynnika VIII. Produkt Iblias jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub przygotowania końcowej formulacji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: w postaci stałej, biały do lekko żółtego.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Produkt Iblis można stosować we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia nasilenia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i natężenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności.

Potrzebną dawkę ustala się za pomocą następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany przyrost czynnika VIII (% lub j.m./dl) x odwrotność obserwowanej poprawy (tj. 0,5 dla poprawy o 2,0%).

Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku.

W wymienionych poniżej rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawkowania w epizodach krwawienia i w zabiegach chirurgicznych:

Tabela 1: Zalecenia dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
<u>Krwotok</u> Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i ostrej niesprawności.
Krwotoki zagrażające życiu	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
<u>Zabiegi chirurgiczne</u> Małe zabiegi chirurgiczne włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
Duże zabiegi chirurgiczne	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl).

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu Iblias dla młodzieży (w wieku ≥ 12 lat) i dorosłych pacjentów to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała dwa do trzech razy w tygodniu.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Wcześniej nieleczeni pacjenci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iblias u pacjentów wcześniej nieleczonych. Dostępne są ograniczone dane.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku 0-12 lat (patrz punkt 5.1); odnośnie dzieci w wieku poniżej 1 roku życia dostępne są ograniczone dane.

Zalecane dawki w profilaktyce to 20-50 j.m./kg dwa razy w tygodniu, trzy razy w tygodniu lub co drugi dzień w zależności od indywidualnych potrzeb. U pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 12 lat, zalecane dawki są takie same jak u dorosłych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Iblias należy podawać dożylnie przez 2 do 5 minut, w zależności od całkowitej objętości. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białka mysie lub białka chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu produktu Iblias mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było znormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII. W szczególności u pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego poziom czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika. Te powikłania nie były powiązane z samym produktem.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Iblias pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

Zawartość sodu

Produkt o mocy 250/500/1 000 j.m.:

Ten produkt leczniczy zawiera po rozpuszczeniu 0,081 mmol sodu na fiolkę z przygotowanym roztworem (co odpowiada 1,86 mg na fiolkę). Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, uznaje się go za „wolny od sodu”.

Produkt o mocy 2 000/3 000 j.m.:

Ten produkt leczniczy zawiera po rozpuszczeniu 0,156 mmol sodu na fiolkę z przygotowanym roztworem (co odpowiada 3,59 mg na fiolkę). Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma doświadczenia w stosowaniu czynnika VIII podczas ciąży ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Nie przeprowadzano badań nad wpływem czynnika VIII na reprodukcję zwierząt. Dlatego czynnik VIII powinien być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Iblias przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania u zwierząt. Dlatego czynnik VIII powinien być stosowany w czasie karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności z zastosowaniem produktu Iblias i nie ustalono jego wpływu na płodność u ludzi w kontrolowanych badaniach klinicznych. Z uwagi na to, że produkt Iblias jest białkiem zastępczym dla endogennego czynnika VIII, nie oczekuje się działań niepożądanych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy lub inne objawy wpływające na zdolność koncentracji i szybkość reakcji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs).

Może nastąpić rozwój przeciwciał przeciwko białku chomika i myszy z powiązanymi reakcjami nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Iblias, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	często
	Inhibicja czynnika VIII	niezbyt często (PUL)*
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia zatokowa	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, dolegliwości brzuszne, niestrawność	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	często
	Zaburzenia smaku	niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka***, alergiczne zapalenie skóry	często
	Pokrzywka	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy	niezbyt często

*Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni

** obejmuje wynaczynienia w miejscu wstrzyknięcia, krwiak, ból w miejscu infuzji, świąd, obrzęk

*** wysypka, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka

Dzieci i młodzież

W zakończonych badaniach klinicznych z udziałem 71 uprzednio leczonych pacjentów pediatrycznych, częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci okazały się być podobne do tych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie poziomu czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i korekcji skłonności do krwawień.

Produkt Iblias nie zawiera czynnika von Willebranda.

Działania farmakodynamiczne

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) jest wydłużony u osób z hemofilią. Oznaczenie aPTT stanowi konwencjonalną analizę *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. Leczenie rFVIII normalizuje aPTT w zakresie podobnym do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kontrola i zapobieganie krwawieniom

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, otwarte, krzyżowe, niekontrolowane badania z randomizacją z udziałem wcześniej leczonych dorosłych/młodzieży z ciężką postacią hemofilii A (<1%) oraz jedno wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane badanie z udziałem wcześniej leczonych dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A.

Do programu badania klinicznego włączono w sumie 204 pacjentów, 153 pacjentów w wieku ≥ 12 lat i 51 pacjentów w wieku <12 lat. 140 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy, a 55 z nich leczono przez średnio 24 miesiące.

Tabela 3: Konsumpcja i ogólny wskaźnik skuteczności (tylko pacjenci leczeni profilaktycznie)

	Młodsze dzieci (0 < 6 lat)	Starsze dzieci (6 < 12 lat)	Młodzież i dorośli 12-65 lat			Łącznie
			Badanie 1	Badanie 2 dawkowanie 2 x na tydzień	Badanie 2 dawkowanie 3 x na tydzień	
Liczba uczestników badania	25	26	62	28	31	172
Mediana dawki na wstrzyknięcie profilaktyczne, j.m./kg mc. (min, max)	36 j.m./kg (21; 58 j.m./kg)	32 j.m./kg (22; 50 j.m./kg)	31 j.m./kg (21; 43 j.m./kg)	30 j.m./kg (21; 34 j.m./kg)	37 j.m./kg (30; 42 j.m./kg)	32 j.m./kg (21; 58 j.m./kg)
ABR – wszystkie krwawienia (mediana, Q1,Q3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	1,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Mediana dawki na wstrzyknięcie w leczeniu krwawienia (min; max)	39 j.m./kg (21;72 j.m./kg)	32 j.m./kg (22; 50 j.m./kg)	29 j.m./kg (13; 54 j.m./kg)	28 j.m./kg (19; 39 j.m./kg)	31 j.m./kg (21; 49 j.m./kg)	31 j.m./kg (13; 72 j.m./kg)
Wskaźnik skuteczności*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR = ang. *annualized bleed rate* = roczny wskaźnik krwawień

Q1 = pierwszy kwartył; Q3 = trzeci kwartył

mc. = masa ciała

* Wskaźnik skuteczności określony jako odsetek krwawień skutecznie leczonych ≤ 2 infuzjami

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu Iblias oceniono u wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A po podaniu 50 j.m./kg u 21 pacjentów w wieku ≥ 18 lat, 5 pacjentów w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat oraz 19 pacjentów w wieku < 12 lat.

Opracowano model farmakokinetyczny uwzględniający populacje w oparciu o wszystkie dostępne pomiary czynnika VIII (na podstawie gęstego wzoru pobierania próbek farmakokinetycznych i próbek odzysku) we wszystkich 3 badaniach klinicznych, pozwalający na obliczenie parametrów farmakokinetycznych dla pacjentów w różnych badaniach. Tabela 4 poniżej przedstawia parametry farmakokinetyczne w oparciu o model farmakokinetyczny uwzględniający populacje.

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne (średnia geometryczna (%CV)) w oparciu o test chromogeny. *

Parametr farmakokinetyczny	≥18 lat N=109	12-<18 lat N=23	6-<12 lat N=27	0-<6 lat N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (j.m.·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)

* Na podstawie szacunku farmakokinetycznego uwzględniającego populację

**AUC obliczone dla dawki 50 j.m./kg

Wielokrotne pomiary farmakokinetyki po 6 do 12 miesiącach leczenia profilaktycznego produktem Iblias nie wykazały żadnych istotnych zmian w charakterystyce farmakokinetyki po leczeniu długoterminowym.

W międzynarodowym badaniu obejmującym 41 laboratoriów klinicznych oceniano wydajność produktu leczniczego Iblias na podstawie testów FVIII:C i porównywano z wprowadzonym do obrotu produktem zawierającym rFVIII pełnej długości. Dla obu produktów uzyskano spójne wyniki. Poziom FVIII:C produktu leczniczego Iblias można mierzyć w osoczu za pomocą jednoetapowego testu krzepnięcia jak również testu chromogenego z zastosowaniem rutynowych metod danego laboratorium.

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku przyrostowego u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje medianę wzrostu o >2% (>2 j.m./dl) na j.m./kg masy ciała preparatu Iblias. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego. Nie było istotnej zmiany w ciągu 6-12 miesięcy okresu leczenia.

Tabela 5: Wyniki odzysku przyrostowego podczas fazy III

Liczba uczestników badania	N=115
Wyniki testu chromogenego Mediana; (Q1; Q3) (j.m./dl / j.m./kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Wyniki testu jednoetapowego Mediana; (Q1; Q3) (j.m./dl / j.m./kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa *in vitro*, genotoksyczności oraz badań toksyczności po krótkoterminowym podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań toksyczności po podaniu wielokrotnym przez okres dłuższy niż 5 dni, badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję ani badań dotyczących rakotwórczości. Takich badań nie uważa się za znaczące ze względu na produkcję u zwierząt przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiemu białku heterologicznemu. (Również czynnik VIII jest białkiem wewnętrznym i nie ma doniesień, jakoby miał mieć wpływ na reprodukcję lub mieć działanie rakotwórcze.)

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Histydyna
Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów infuzyjnych, ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu przez 3 godziny w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po odtworzeniu, produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze do 25°C przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesięcy lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu Iblias zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem (10 ml fiolka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej i aluminiową uszczelką),
- jedną fiolkę zawierającą rozpuszczalnik (6 ml fiolka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z mieszanki gumy chlorobutyłowej i z aluminiową uszczelką),
- dodatkowe opakowanie zawierające:
 - 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 zestaw do wkłucia dożylnego,
 - 1 strzykawkę jednorazową 5 ml,
 - 2 gaziki nasączone alkoholem do jednorazowego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu Iblias.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem. Proszek Iblias należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml lub 5 ml wody do wstrzykiwań) przy użyciu dołączonego do opakowania jałowego urządzenia do transferu z filtrem dla fiolki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Leki do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu Iblias, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest pobierany do jałowej strzykawki jednorazowej przez urządzenie do transferu z filtrem dla fiolki (oba przedmioty są dołączone do opakowania). Produkt Iblias należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów (łącznik fiolki, fiolka z wodą do wstrzykiwań, strzykawka jednorazowa, zestaw do wkłucia dożylnego) dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowanie dokonuje się stosując łącznik fiolki.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 luty 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Porejestracyjne badanie dotyczące skuteczności: W celu zbadania bezpieczeństwa i skuteczności produktu Iblias u pacjentów wcześniej nieleczonych, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki trwającego badania "13400 - Leopold Kids Part B"	12/2018
Porejestracyjne badanie dotyczące skuteczności: W celu zbadania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia długoterminowego produktem Iblias, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki trwającego badania "13400 - Leopold Kids extension"	12/2020

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iblias 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 fiolka: 250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).
1 fiolka: 500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).
1 fiolka: 1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).
1 fiolka: 2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).
1 fiolka: 3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, histydyna, glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca proszek
1 fiolka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań.
1 fiolka zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań.

Jedno opakowanie z zestawem do podawania zawiera:

- 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
- 1 zestaw do wkłucia dożylnego,
- 1 strzykawka jednorazowa 5 ml,
- 2 gaziki nasączone alkoholem do jednorazowego użytku.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylne. Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze do 25°C):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres do 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce . Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ibias 250
Ibias 500
Ibias 1000
Ibias 2000
Ibias 3000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Iblias 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).
500 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).
1 000 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).
2 000 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).
3 000 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZAWIERAJĄCA WODĘ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml [do przygotowania mocy 250/500/1 000 j.m.]

5 ml [do przygotowania mocy 2000/3 000 j.m.]

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Iblias 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Iblias 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Iblias i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iblias
3. Jak stosować lek Iblias
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Iblias
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Iblias i w jakim celu się go stosuje

Iblias jest lekiem zawierającym jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII, zwany także oktokog alfa. Iblias jest wytwarzany za pomocą technologii rekombinacji bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie produkcyjnym. Czynnik VIII jest białkiem naturalnie występującym we krwi, które przyczynia się do jej krzepnięcia.

Lek Iblias jest stosowany w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iblias

Kiedy nie stosować leku Iblias

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

Nie stosować leku Iblias, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Iblias i zwrócić się do lekarza lub farmaceuty jeśli:

- u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy (w tym także przy wstawianiu z pozycji siedzącej lub leżącej), pokrzywka, swędząca wysypka (pokrzywka), świszczący oddech, lub nudności lub zasłabnięcia. Mogą to być objawy rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej) na lek Iblias. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- po podaniu zwykłej dawki leku Iblias krwawienie nie ustąpiło. Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku Iblias, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII po podaniu innych produktów. Jeśli pacjent zmienia preparat zawierający czynnik VIII na inny, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca.
- do podania leku Iblias wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD). Pacjent może być narażony na ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Lek Iblias a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą pacjentów w każdym wieku, dorosłych i dzieci.

Ciąża i karmienie piersią

Doświadczenia dotyczące stosowania produktów zawierających czynnik VIII podczas ciąży i karmienia piersią nie są dostępne, ponieważ hemofilia A rzadko występuje u kobiet. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie jest prawdopodobne, aby lek Iblias wpływał na płodność u pacjentów lub pacjentek, ponieważ substancja czynna występuje w sposób naturalny w organizmie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy lub inne objawy wpływające na zdolność koncentracji i szybkość reakcji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych reakcji.

Lek Iblias zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Dokumentacja

Zaleca się, aby za każdym razem, gdy pacjent zastosuje lek Iblias odnotować nazwę i numer serii leku.

3. Jak stosować lek Iblias

Terapia lekiem Iblias rozpocznie się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Ten lek należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to opisano w ulotce dla pacjenta, lub zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie krwawienia

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniego poziomu aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz. Lekarz powinien zawsze dostosowywać dawkę i częstość podawania do potrzeb indywidualnego pacjenta. Ilość leku Iblias i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak:

- masa ciała
- stopień ciężkości hemofilii
- miejsce krwawienia i jego nasilenie
- występowanie inhibitorów i miana inhibitora
- żądanego poziomu czynnika VIII.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku Iblias w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, wstrzykiwana dwa lub trzy razy w tygodniu. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Złuszczka w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia zastępczego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Iblias można stosować u dzieci w każdym wieku. U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być konieczne większe dawki lub częstsze wstrzyknięcia niż u dorosłych.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek leku Iblias w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie innych produktów.

Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem.

Nie należy zwiększać stosowanej dawki leku Iblias w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji z jaką częstością i przez jaki czas będzie podawany ten lek. Leczenie hemofilii preparatem Iblias prowadzone jest zwykle do końca życia.

Jak podaje się lek Iblias

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut w zależności od całkowitej objętości i stopnia komfortu pacjenta i powinien być użyty w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.

Jak przygotowuje się lek Iblias do podania

Należy używać tylko elementów, które są dostarczone w każdym opakowaniu tego leku. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania dokonuje się** używając łącznika Mix2Vial.

Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie ze **szczegółową instrukcją dotyczącą rozpuszczania i podawania, zawartą na końcu ulotki.**

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Iblias

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII. W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Iblias należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie zastosowania leku Iblias

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Iblias

Nie przerywać stosowania leku Iblias bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z tym lekiem należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje alergiczne** lub wstrząs anafilaktyczny (niezbyt częsta, ciężka reakcja alergiczna wpływająca na ciśnienie krwi i oddychanie). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać wstrzyknięcie/infuzję i skonsultować się z lekarzem**. Jeśli **podczas wstrzyknięcia/infuzji** wystąpi którykolwiek z poniższych objawów może to być wczesne ostrzeżenie zapowiadające reakcje alergiczne i anafilaktyczne:

- ucisk w klatce piersiowej / ogólnie złe samopoczucie
- zawroty głowy
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji)
- nudności

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać odpowiednio działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane:

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 użytkowników):

- powiększenie węzłów chłonnych (spuchnięcie pod skórą szyi, pach lub pachwin)
- kołatanie serca (uczucie mocnego, szybkiego lub nieregularnego bicia serca)
- szybkie bicie serca
- ból lub dyskomfort brzucha
- niestrawność
- gorączka
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej

- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. krwawienie pod skórą, intensywny świąd, obrzęk, uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)
- ból głowy
- zawroty głowy
- problemy z zasypianiem
- wysypka/swędząca wysypka

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników):

- reakcje alergiczne, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna
- zaburzenia smaku (dziwny smak)
- pokrzywka (swędząca wysypka)
- nagłe zaczerwienienie skóry (zaczerwienienie twarzy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iblias

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać lek w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek ten może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy pod warunkiem, że jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym. W przypadku przechowywania tego leku w temperaturze pokojowej, ważność wygasa po upływie 12 miesięcy lub po upływie terminu ważności, jeżeli jest on wcześniejszy.

Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin.

Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iblias

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa). Każda fiolka leku Iblias zawiera nominalnie 250, 500, 1 000, 2 000 lub 3 000 j.m. oktokogu alfa.

Pozostałe składniki to: sacharoza, histydyna, glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, polisorbat 80 (patrz koniec punktu 2).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Iblias i co zawiera opakowanie

Iblias dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty.

Elementy do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu tego leku.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

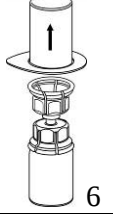
CSL Behring UK Limited

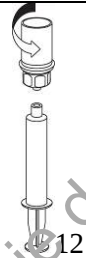
Tel: +44 (0)1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Szczegółowa instrukcja dotycząca rozpuszczania i podawania leku Iblias przy użyciu łącznika Mix2Vial:

1.	Dokładnie umyć ręce, używając mydła i ciepłej wody.	
2.	Ogrzać w rękach obydwie zamknięte fiolki do przyjemnej temperatury (nie przekraczać 37°C).	
3.	Przed otwarciem opakowania z urządzeniem Mix2Vial usunąć zrywane wieczka z fiolki produktu i rozpuszczalnika oraz przetrzeć korki roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia.	
4.	Otworzyć opakowanie z urządzeniem Mix2Vial, zdejmując nakrycie. Nie wyjmować urządzenia Mix2Vial z opakowania blistrowego!	
5.	Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na równej, czystej powierzchni i przytrzymać ją. Wziąć urządzenie Mix2Vial razem z opakowaniem blistrowym i wcisnąć kolec znajdujący się na niebieskim końcu łącznika prosto w dół przez korek fiolki z rozpuszczalnikiem.	
6.	Ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe z zestawu Mix2Vial, trzymając je za brzeg i ciągnąc je pionowo w górę. Upewnić się, że zdejmuje się tylko opakowanie blistrowe, a nie zestaw Mix2Vial.	
7.	Umieścić fiolkę z produktem na równej, twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem i z przymocowanym zestawem Mix2Vial i wcisnąć kolec znajdujący się na przezroczystym końcu łącznika prosto w dół przez korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik automatycznie przepłynie do fiolki z produktem.	
8.	Jedną ręką chwycić zestaw Mix2Vial po stronie, po której znajduje się fiolka z produktem, a drugą ręką chwycić zestaw po stronie, po której znajduje się fiolka z rozpuszczalnikiem. Ostrożnie rozkręcić zestaw w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara na dwie części. Wyrzucić fiolkę po rozpuszczalniku z przymocowaną niebieską częścią zestawu Mix2Vial.	
9.	Delikatnie obracać fiolką z produktem i z przymocowaną przezroczystą częścią łącznika aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Nie wstrząsać. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.	
10.	Wciągnąć powietrze do pustej, jałowej strzykawki. Przy stojącej pionowo fiołce z produktem podłączyć strzykawkę do złącza Luer Lock na urządzeniu Mix2Vial, obracając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.	

11.	Trzymając tłok strzykawki wciśnięty, odwrócić cały zestaw do góry dnem, a następnie wciągnąć roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.	
12.	Po przemieszczeniu roztworu do strzykawki silnie trzymać za cylinder strzykawki (z tłokiem strzykawki skierowanym do dołu) i odłączyć od strzykawki przezroczystą część łącznika Mix2Vial, odkręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Przytrzymać strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie było powietrza.	
13.	Założyć opaskę uciskową na rękę.	
14.	Określić miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem.	
15.	Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plasterem.	
16.	Odczekać, aż krew przepłynie do otwartego końca zestawu do wkłucia dożylnego, po czym przymocować strzykawkę z roztworem. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki.	
17.	Usunąć opaskę uciskową.	
18.	Podawać roztwór dożylnie przez 2 do 5 minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na komforcie pacjenta, ale nie powinna przekraczać 2 ml na minutę.	
19.	Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, należy użyć nowej strzykawki z produktem rozpuszczonym zgodnie z powyższym opisem.	
20.	Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. W miejscu wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na miejsce wstrzyknięcia i rozważyć, czy konieczny jest plaster.	

Aneks IV

Wnioski naukowe

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Leczenie wrodzonej hemofilii jest obecnie oparte na terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), stosowanym profilaktycznie lub w razie potrzeby. W terapii substytucyjnej FVIII wykorzystywane są preparaty FVIII z dwóch szerokich klas, zawierające odpowiednio osoczipochodny FVIII (pdFVIII) i rekombinowany FVIII (rFVIII). Do stosowania w krajach Unii Europejskiej dopuszczono szeroką gamę preparatów pdFVIII i rFVIII.

Znaczącym powikłaniem leczenia FVIII jest pojawienie się alloprzeciwciał klasy IgG (tzw. inhibitorów), które neutralizują aktywność FVIII, powodując utratę zdolności organizmu do hamowania krwawień. Leczenie pacjentów, u których pojawiły się inhibitory, wymaga ostrożnego zindywidualizowanego postępowania. Może wystąpić oporność na leczenie.

Do pojawienia się inhibitorów może prowadzić leczenie zarówno pdFVIII, jak i rFVIII. Miano inhibitorów, oznaczane metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen, określa się jako niskie, gdy wynosi ≥ 0.6 jednostek Bethesda (j.B.), i wysokie, gdy wynosi >5 j.B.

U osób z hemofilią A leczonych preparatami FVIII inhibitory pojawiają się głównie u pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych minimalnymi dawkami leków, u których pierwsza ekspozycja na lek miała miejsce przed nie więcej niż 50 dniami. Prawdopodobieństwo pojawienia się inhibitorów jest niższe u pacjentów wcześniej leczonych.

Znane czynniki ryzyka pojawienia się inhibitorów można podzielić na czynniki zależne od pacjenta i zależne od leczenia:

- Czynniki zależne od pacjenta obejmują rodzaj mutacji w genie F8, ciężkość przebiegu hemofilii, pochodzenie etniczne, występowanie inhibitorów u członków rodziny oraz, być może, profil HLA-DR (Human Leukocyte Antigen - antigen D related).
- Czynniki zależne od leczenia obejmują intensywność ekspozycji na lek, liczbę dni ekspozycji, przy czym leczenie podejmowane w razie potrzeby jest obarczone wyższym ryzykiem pojawienia się inhibitorów niż leczenie profilaktyczne, zwłaszcza w kontekście sygnałów niebezpieczeństwa takich jak uraz czy zabieg chirurgiczny; młody wiek w momencie rozpoczęcia leczenia jest związany z wyższym ryzykiem.

Nie zostało dotychczas ustalone, czy różne rodzaje preparatów FVIII stosowane w leczeniu substytucyjnym różnią się istotnie pod względem ryzyka pojawienia się inhibitorów. Występowanie różnic między preparatami w obrębie każdej klasy FVIII, a co za tym idzie, różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów między różnymi preparatami jest biologicznie możliwe. Klasa pdFVIII obejmuje preparaty zawierające czynnik von Willebranda (VWF) oraz pozbawione tego czynnika, przy czym preparaty zawierające VWF zawierają VWF w różnych stężeniach. Wyniki niektórych badań eksperymentalnych wskazują, że VWF odgrywa rolę w ochronie epitopów FVIII przed rozpoznaniem przez komórki prezentujące antygen, dzięki czemu zmniejsza ich immunogenność. Takie wnioski pozostają jednak na razie w sferze teorii. Preparaty rFVIII nie zawierają VWF, jednak ta klasa preparatów jest bardzo zróżnicowana, co jest spowodowane wykorzystywaniem różnych procesów produkcji, w wyniku czego w ciągu ostatnich 20 lat wprowadzono do stosowania szeroką gamę preparatów pochodzących od różnych producentów. Zróżnicowanie procesów produkcji (związane m.in. z wykorzystywaniem w produkcji preparatów rFVIII różnych linii komórkowych) może teoretycznie być przyczyną różnic immunogenności.

W czasopiśmie New England Journal of Medicine opublikowano wyniki przeprowadzonego w maju 2016 r. randomizowanego badania klinicznego o charakterze otwartej próby z grupą kontrolną, w którym porównywano częstość pojawiania się inhibitorów u osób leczonych preparatami z obu klas

(pdFVIII i rFVIII)¹. Badanie to, o nazwie SIPPET (ang. "Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers" - badanie inhibitorów u uczących się chodzić dzieci leczonych preparatami osoczopochodnymi), służyło ocenie względnego ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami pdFVIII oraz rFVIII. W badaniu stwierdzono, że częstość pojawiania się inhibitorów bez względu na miano u pacjentów leczonych preparatami rFVIII była o 87% wyższa niż u leczonych preparatami pdFVIII (zawierającymi VWF) (współczynnik ryzyka 1,87, 95% CI 1,17-2,96).

Dlatego w dniu 6 lipca 2016 r. niemiecki Instytut im. Paula Ehrlicha wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z prośbą o ocenę wpływu wyników badania SIPPET na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niektórych preparatów FVIII oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione oraz czy należy wdrożyć jakiegokolwiek sposoby ograniczenia ryzyka. Procedura dotyczy kwestii ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikiem VIII.

W związku z niedawną publikacją wyników badania SIPPET zainteresowane podmioty odpowiedzialne zostały również poproszone o dokonanie oceny potencjalnego wpływu tego badania i innych istotnych danych o bezpieczeństwie dotyczących pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udostępnianych przez nie preparatów FVIII, w tym o rozważenie sposobów ograniczenia ryzyka.

Poproszono także głównych autorów badania SIPPET o udzielenie odpowiedzi na listę pytań dotyczących metod wykorzystanych w badaniu i wyników badania oraz o przedstawienie wniosków na posiedzeniu plenarnym PRAC w lutym 2017 r. Informacje przedstawione przez głównych autorów badania SIPPET w ramach procedury wyjaśniającej również zostały wzięte pod uwagę przez PRAC podczas opracowywania wniosków.

Aspekty kliniczne

Opublikowane badania obserwacyjne

W udzielonych odpowiedziach podmioty odpowiedzialne powoływały się na pewną liczbę opublikowanych wyników badań obserwacyjnych (m.in. badania CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), których celem była ocena możliwych różnic ryzyka pojawiania się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klasy pdFVIII oraz rFVIII oraz możliwych różnic ryzyka pojawiania się inhibitorów u osób leczonych różnymi preparatami z klasy rFVIII.

W cytowanych badaniach uzyskano zróżnicowane wyniki oraz są one obciążone ograniczeniami typowymi dla badań obserwacyjnych, a w szczególności możliwością błędu selekcji. Ryzyko pojawienia się inhibitorów ma charakter wieloczynnikowy (nawet bez uwzględnienia teoretycznego ryzyka związanego ze stosowaniem konkretnego preparatu), a takie badania nie zawsze pozwalają na zebranie informacji o istotnych zmiennych towarzyszących i odpowiednią modyfikację analiz; nieodmiennie istnieje w tym przypadku możliwość przeoczenia istotnego czynnika zakłócającego. Co więcej, z czasem wprowadzano zmiany technologii procesu produkcji konkretnych preparatów i zmiany schematów leczenia praktykowanych w różnych ośrodkach, w związku z czym analizowane preparaty nie zawsze są porównywalne. Z tych wszystkich powodów kontrolowanie takich badań i interpretacja ich wyników stanowią trudne wyzwanie.

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)

W badaniu CANAL² nie stwierdzono dowodów różnic między klasami preparatów FVIII, w tym preparatami pdFVIII zawierającymi znaczne ilości czynnika von Willebrand; dla „istotnych klinicznie” inhibitorów skorygowany współczynnik ryzyka wyniósł 0,7 (95% CI 0,4-1,1), a dla inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B.) – 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

W badaniu RODIN/Pednet³ również nie stwierdzono różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów między wszystkimi preparatami z klasy pdFVIII w porównaniu z wszystkimi preparatami klasy rFVIII; dla „istotnych klinicznie” inhibitorów skorygowany współczynnik ryzyka wyniósł 0.96 (95% CI 0.62-1.49), a dla inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B./ml) – 0.95 (95% CI 0.56-1.61). Uzyskano jednak dane wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się inhibitorów (bez względu na miano i inhibitorów o wysokim mianie) w przypadku rFVIII oktokog alfa II generacji (Kogenate FS/Helixate NexGen) w porównaniu z rFVIII oktokog alfa III generacji (wyniki uzyskano wyłącznie na podstawie danych dotyczących preparatu Advate).

Podobnie jak w badaniu RODIN/Pednet w badaniu UKHCDO stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się inhibitorów (bez względu na miano i inhibitorów o wysokim mianie) u osób stosujących preparat Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII II generacji) w porównaniu z preparatem Advate (rFVIII III generacji), choć różnica stała się nieistotna statystycznie po wyłączeniu pacjentów z Wlk. Brytanii (uwzględnionych także w badaniu RODIN/Pednet). Uzyskano także dane wskazujące na zwiększone ryzyko u osób przyjmujących preparat Refacto AF (kolejny preparat rFVIII III generacji) w porównaniu z preparatem Advate, ale tylko w odniesieniu do występowania inhibitorów bez względu na miano. Podobnie jak w badaniu UKHCDO w badaniu FranceCoag również nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka związanego ze stosowaniem dowolnego preparatu rFVIII w porównaniu z preparatem Advate po wyłączeniu (także w badaniu RODIN/Pednet) pacjentów z Francji.

Wskazano, że przed wszczęciem omawianej procedury wyjaśniającej PRAC rozważał już wcześniej implikacje badań RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag dla pozwoleń na dopuszczenie preparatów FVIII do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W 2013 r. PRAC doszedł do wniosku, że dane z badania RODIN/Pednet nie były wystarczająco pełne, by można było na ich podstawie sformułować wniosek, że stosowanie preparatu Kogenate FS/Helixate NexGen jest związane z podwyższonym w porównaniu z innymi preparatami ryzykiem pojawienia się inhibitorów czynnika VIII. W 2016 r. PRAC analizował wyniki metaanalizy wszystkich trzech wyżej wspomnianych badań (RODIN/Pednet, UKHCDO, FranceCoag) i ponownie sformułował wniosek, że obecnie posiadane dane nie potwierdzają podwyższonego ryzyka pojawienia się inhibitorów czynnika VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów przyjmujących preparat Kogenate FS/Helixate NexGen w porównaniu z innymi preparatami rekombinowanego czynnika VIII.

Badania sponsorowane przez podmioty odpowiedzialne

Podmioty odpowiedzialne dostarczyły analizę występowania inhibitorów o niskim i wysokim mianie u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (FVIII < 1%) obejmującą wszystkie badania kliniczne i obserwacyjne dotyczące ich produktów wraz z krytycznym omówieniem ograniczeń tych badań.

Uwzględnione dane dotyczyły bardzo szerokiego zakresu różnorodnych badań dotyczących różnych produktów i przeprowadzonych w różnym czasie. Wiele z uwzględnionych badań to badania małe, które nie służyły ocenie ryzyka występowania inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Uczestników badań zazwyczaj nie dzielono na grupy, a uzyskane w nich dane nie są odpowiednie do przeprowadzenia analiz porównawczych (między klasami pdFVIII i rFVIII oraz w obrębie klasy rFVIII). Mimo wszystko ogólne szacunki częstości występowania

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>

inhibitorów związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów opracowane na podstawie tych badań są ogólnie zgodne z wynikami szeroko zakrojonych badań obserwacyjnych.

W większych i bardziej istotnych badaniach preparatów pdFVIII inhibitory (często nie podawano, czy były to inhibitory o niskim czy wysokim mianie) obserwowano u 3,5-33% pacjentów (w większości badań ten odsetek mieścił się w zakresie 10-25%). W wielu badaniach ujawniono jednak niewiele informacji na temat metod, populacji pacjentów i typu inhibitorów, co uniemożliwia ocenę tych informacji w świetle nowszych danych z opublikowanych prac. Dla większości preparatów rFVIII dostępne są nowsze i bardziej istotne informacje z badań klinicznych z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów. W tych badaniach częstość pojawiania się inhibitorów wynosiła od 15 do 38% w ocenie bez różnicowania inhibitorów oraz od 9 do 22,6% w przypadku inhibitorów o wysokim mianie. Te wyniki mieszczą się w zakresie „bardzo często”.

PRAC analizował także wyniki cząstkowe z trwających badań: CSL (CRD019_5001) i Bayer (Leopold KIDS, 13400, część B.), przekazane przez podmioty odpowiedzialne,

jak również sprawozdania z badań klinicznych i literaturę przedmiotu dotyczącą pojawiania się inhibitorów *de novo* u osób wcześniej leczonych. Przeprowadzona analiza wykazała, że częstość pojawiania się inhibitorów u osób wcześniej leczonych preparatami FVIII jest znacznie niższa niż u pacjentów wcześniej nieleczonych. Z dostępnych danych wynika, że w wielu badaniach wykorzystujących dane z rejestru EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), częstość pojawiania się inhibitorów można zaliczyć do kategorii „niezbyt często”.

Badanie SIPPET

Badanie SIPPET to randomizowane, wieloośrodkowe, wielonarodowe badanie metodą otwartej próby oceniające częstość występowania neutralizujących alloprzeciwciał u pacjentów z ciężką postacią wrodzonej hemofilii A (stężenie FVIII w osoczu <1%) leczonych koncentratami pdFVIII lub rFVIII. W badaniu wzięli udział pacjenci spełniający warunki włączenia (wiek <6 lat, płeć męska, ciężka postać hemofilii A, nieleczony wcześniej żadnym koncentratem FVIII lub po minimalnej ekspozycji na preparaty składników krwi) z 42 ośrodków. Oceniane w badaniu zmienne główne i drugorzędowe to, odpowiednio, ogólna częstość pojawiania się inhibitorów ($\geq 0,4$ j.B./ml) i częstość pojawiania się inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B./ml).

Inhibitory pojawiły się u 76 pacjentów, w tym u 50 stwierdzono wysokie miano inhibitorów (≥ 5 j.B.). Inhibitory stwierdzono u 29 z 125 pacjentów leczonych pdFVIII (u 20 stwierdzono wysokie miano inhibitorów) oraz u 47 z 126 pacjentów leczonych rFVIII (u 30 pacjentów były to inhibitory o wysokim mianie). Łączna częstość pojawiania się inhibitorów bez względu na miano u pacjentów leczonych pdFVIII wyniosła 26,8% (95% przedział ufności [CI] 18,4-35,2), a u leczonych rFVIII 44,5% (95% CI 34,7-54,3); łączna częstość pojawiania się inhibitorów o wysokim mianie wyniosła odpowiednio 12,6% (95% CI 11,2-26,0) i 28,4% (95% CI 19,6-37,2). W modelach regresji Coxa dla głównego punktu końcowego, tj. pojawiania się inhibitorów bez względu na miano, leczenie rFVIII w porównaniu z leczeniem pdFVIII było związane ze wzrostem występowania inhibitorów o 87% (współczynnik ryzyka 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Tę zależność stwierdzano konsekwentnie w analizie wielu zmiennych. W przypadku inhibitorów o wysokim mianie współczynnik ryzyka wyniósł 1,69 (95% CI 0,96-2,98).

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

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

Doraźne spotkanie grupy eksperckiej

PRAC analizował opinie wyrażone przez ekspertów na doraźnie zwołanym zebraniu. Grupa ekspercka była zdania, że przeanalizowano dostępne źródła istotnych danych. Członkowie grupy byli zdania, że ustalenie, czy istnieją klinicznie istotne różnice częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów stosujących różne preparaty FVIII, wymaga uzyskania dalszych danych oraz że takie dane należy zasadniczo gromadzić osobno dla różnych preparatów, ponieważ trudno będzie uogólniać dane na temat immunogenności dla całych klas preparatów (tj. zawierających FVIII rekombinowany i osoczopochodny).

Eksperci zgodzili się również, że stopień immunogenności różnych preparatów jest ogólnie wystarczająco opisany w poprawkach do ChPL zaproponowanych przez PRAC, podkreślających istotność kliniczną występowania inhibitorów (w szczególności inhibitorów o niskim mianie w porównaniu z inhibitorami o wysokim mianie) oraz ustaloną częstość ich pojawiania się, tj. „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych i „niezbyt często” u pacjentów wcześniej leczonych. Ponadto eksperci przedstawili propozycje badań służących dalszej charakterystyce immunogennych właściwości produktów medycznych zawierających czynnik VIII (np. badania mechanistyczne, obserwacyjne).

Omówienie

PRAC wziął pod uwagę to, że jako badanie prospektywne z randomizacją badanie SIPPET było wolne od wielu ograniczeń planu badania typowych dla przeprowadzonych dotychczas badań obserwacyjnych i badań wykorzystujących dane z rejestrów oceniających ryzyko pojawiania się inhibitorów u osób wcześniej nieleczonych. PRAC jest jednak zdania, że wyniki badania SIPPET są obarczone niejasnościami, które uniemożliwiają sformułowanie wniosku, że u wcześniej nieleczonych osób otrzymujących preparaty rFVIII oceniane w tym badaniu ryzyko pojawienia się inhibitorów jest wyższe niż u takich osób leczonych preparatami pdFVIII. Występujące niejasności omówiono szczegółowo poniżej:

- Analiza z badania SIPPET nie pozwala na sformułowanie wniosków dotyczących konkretnych preparatów, ponieważ badanie dotyczyło jedynie niewielkiej liczby wybranych preparatów FVIII. Plan badania i jego moc statystyczna nie pozwoliły na uzyskanie wystarczającej ilości danych o poszczególnych preparatach, a co za tym idzie, wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas leczenia określonymi preparatami. W szczególności jedynie 13 pacjentów (10% grupy leczonej FVIII) przyjmowało preparat rFVIII III generacji. Pomimo braku uzasadnionych dowodów na istnienie różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u osób stosujących różne preparaty rFVIII, nie można jednak całkowicie wykluczyć takiej możliwości, ponieważ takie preparaty tworzą zróżnicowaną grupę leków różniących się składem i postacią użytkową. Z tego względu odnośnienie wyników badania SIPPET do całej klasy preparatów rFVIII jest obciążone dużą niepewnością - zwłaszcza w odniesieniu do niedawno dopuszczonych do stosowania preparatów z tej klasy, których badanie SIPPET nie obejmowało.
- Badanie SIPPET ma także ograniczenia metodologiczne; szczególnie dotyczą one wątpliwości, czy zastosowany proces randomizacji (wielkość bloku = 2) mógł wprowadzić do badania błąd selekcji.
- Stwierdzono także odstępstwa od ostatecznej wersji protokołu i planu analizy statystycznej. Zastrzeżenia do opracowania statystycznego danych obejmują m.in. brak opublikowanej analizy pierwotnej przeprowadzonej zgodnie z ujawnionymi wcześniej kryteriami oraz fakt przedwczesnego zakończenia badania po opublikowaniu sprawozdania z badania RODIN, z którego wynikało, że stosowanie preparatu Kogenate FS może być związane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się inhibitorów. Chociaż nie można było temu zapobiec, przedwczesne zakończenie badania prowadzonego metodą otwartej próby budzi podejrzenie wystąpienia

tzew. błędu badacza i nieuzasadnionego wzrostu prawdopodobieństwa wykrycia nieistniejącego wpływu podawania leku.

- Schematy leczenia stosowane na terenie Unii Europejskiej różnią się od schematów stosowanych w ramach badania SIPPET, toteż przydatność wyników badania dla praktyki klinicznej w krajach UE (a w konsekwencji dla preparatów podawanych zgodnie z tymi schematami) jest wątpliwa. Nie jest pewne, czy wyniki badania SIPPET można ekstrapolować na ryzyko pojawienia inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów w warunkach aktualnej praktyki klinicznej w krajach UE, ponieważ we wcześniejszych badaniach wskazywano na to, że wybrana metoda i intensywność leczenia mogą być czynnikami ryzyka pojawienia się inhibitorów. Co ważne, ChPL zatwierdzone na terenie UE nie obejmują jako zatwierdzonego schematu dawkowania zmodyfikowanej profilaktyki (wg definicji przyjętej w badaniu SIPPET), a wpływ możliwej zaniżonej reprezentacji innych nieujawnionych schematów tej metody leczenia na wyniki badania SIPPET nie jest jasny. Dlatego też nadal nie ma pewności, czy różnice ryzyka pojawienia się inhibitorów obserwowane w badaniu SIPPET ujawniłyby się w populacjach pacjentów poddawanych rutynowemu leczeniu w innych krajach, gdzie stosowana metoda leczenia (tj. pierwotna profilaktyka) jest inna niż w omawianym badaniu. Tych niejasności nie wyjaśniają w pełni dodatkowe wyjaśnienia ze strony autorów badania SIPPET.

Po przeanalizowaniu omówionych powyżej wyników badania SIPPET, opublikowanych prac oraz wszystkich informacji dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądów ekspertów przedstawionych podczas doraźnego spotkania ekspertów PRAC doszedł do wniosku, że:

- Pojawianie się inhibitorów to znane zagrożenie związane ze stosowaniem zarówno preparatów pdFVIII, jak i rFVIII. Chociaż w badaniach klinicznych niektórych preparatów stwierdzono ograniczoną liczbę przypadków pojawienia się inhibitorów, były to zazwyczaj niewielkie badania obciążone ograniczeniami metodologicznymi lub takie, które nie miały na celu oceny tego ryzyka.
- Preparaty FVIII to zróżnicowana grupa produktów, w związku z czym nie można wykluczyć różnic częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów przyjmujących poszczególne preparaty.
- Choć wyniki pojedynczych badań wskazują na dużą rozpiętość częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów leczonych różnymi preparatami, możliwość bezpośrednich porównań wyników określonych badań jest ograniczona ze względu na zmienność w czasie stosowanych metod badawczych i populacji pacjentów.
- Badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów, odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów (w tym niedawno dopuszczonych do obrotu) nieocenianych w takich badaniach.
- PRAC zauważył także, że większość dotychczasowych badań oceniających różnice ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas leczenia preparatami FVIII należącymi do różnych klas ma potencjalne ograniczenia metodologiczne, a na podstawie przeanalizowanych dostępnych danych nie ma jasnych i spójnych dowodów potwierdzających istnienie różnic ryzyka względnego między różnymi klasami preparatów FVIII. W szczególności wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących

różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII.

W obliczu powyższych stwierdzeń PRAC zalecił wprowadzenie przedstawionych poniżej aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL oraz punktów 2 i 4 ulotek dla pacjenta dla preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- W punkcie 4.4 ChPL należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII (w szczególności dotyczące klinicznych konsekwencji pojawienia się inhibitorów o niskim i wysokim mianie).
- W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 ChPL PRAC stwierdził, że charakterystyki kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. Ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, takie stwierdzenia należy usunąć. Z dostępnych danych wynika, że częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami. W związku z tym PRAC zaleca uwzględnienie tych zakresów częstości w tekstach ChPL, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej. W przypadku preparatów, których ChPL zawierają w punkcie 4.2 następujące stwierdzenie: „<Wcześniej nieleczeni pacjenci Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego {Nazwa (własna)} u wcześniej nieleczonych pacjentów. Nie ma dostępnych danych. >”), nie należy podawać powyższych określeń częstości pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów. W punkcie 5.1 należy usunąć wszelkie odniesienia do badań dotyczących pojawiania się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych, z wyjątkiem badań przeprowadzonych zgodnie z przyjętym planem badań dzieci i młodzieży lub dostarczających uzasadnionych dowodów na to, że inhibitory pojawiają się z częstością niższą niż „bardzo często” u wcześniej nieleczonych pacjentów lub inną niż „niezbyt często” u pacjentów wcześniej leczonych (zgodnie z treścią załączników do sprawozdania z oceny PRAC).

W nawiązaniu do oceny wszystkich odpowiedzi dotyczących produktu susoktokog alfa (Obizur) udzielonych przez podmiot odpowiedzialny PRAC jest zdania, że wyniki niniejszej procedury wyjaśniającej zgodnej z art. 31 nie mają zastosowania w przypadku produktu Obizur ze względu na odmienne wskazania do jego stosowania (nabyta hemofilia A wywołana obecnością hamujących przeciwciał przeciwko endogennemu FVIII) i inną populację docelową.

Stosunek korzyści do ryzyka

Na podstawie aktualnych wyników badania SIPPET, badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądów ekspertów przedstawionych podczas doraźnego spotkania ekspertów PRAC zgodził się, że obecnie dostępne dane nie dostarczają jasnych i spójnych dowodów istnienia klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII. Nie jest możliwe sformułowanie wniosków na temat ochronnej roli VWF przed pojawianiem się inhibitorów.

Biorąc pod uwagę różnorodność preparatów FVIII, powyższe nie wyklucza stwierdzenia zwiększonego ryzyka pojawiania się inhibitorów w trwających lub przyszłych badaniach poszczególnych preparatów u osób wcześniej nieleczonych.

W badaniach pojedynczych preparatów wykazano dużą rozpiętość częstości pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów stosujących różne preparaty FVIII, a badanie SIPPET nie miało na celu oceny różnic między określonymi preparatami obu klas. Ze względu na znaczne różnice metodologii badań i populacji pacjentów w czasie oraz niespójność wyników badań PRAC stwierdził, że całość przedstawionych danych nie potwierdza tezy, że preparaty rekombinowanego czynnika VIII jako klasa leków charakteryzują się większym ryzykiem pojawienia inhibitorów niż klasa preparatów czynnika VIII uzyskanych z osocza.

PRAC stwierdził ponadto, że informacje o kilkunastu preparatach FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. Ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zaleca uwzględnienie tych zakresów częstości w tekstach ChPL, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Wobec powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produktach (punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu zalecenia PRAC podczas posiedzenia w maju 2017 r. podmiot odpowiedzialny LFB Biomedicaments wyraził brak akceptacji wstępnej rekomendacji PRAC.

Biorąc pod uwagę szczegółowe informacje przekazane przez podmiot odpowiedzialny, PRAC dokonał nowej oceny dostępnych danych w ramach ich ponownej oceny.

Omówienie przez PRAC uzasadnienia ponownej oceny

Badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów, odnośnienie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów (w tym niedawno dopuszczonych do obrotu) nieocenianych w takich badaniach. Wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII.

Ogólnie PRAC podtrzymuje przedstawione wnioski o konieczności umieszczenia w punkcie 4.8 ChPL znormalizowanych informacji na temat częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych preparatami FVIII, o ile w wiarygodnych badaniach klinicznych określonego produktu medycznego nie wykazano innego zakresu częstości (wyniki takich badań należałoby streścić w punkcie 5.1).

Konsultacja z ekspertami

PRAC zwołał doraźne spotkanie ekspertów w celu omówienia niektórych aspektów, które uwzględniono w szczegółowym uzasadnieniu przedstawionym przez LFB Biomedicaments.

Grupa ekspercka ogólnie poparła wstępne wnioski PRAC i zgodziła się, że przedstawiona propozycja informacji o produkcie zapewnia odpowiedni poziom informacji wystarczający do przekazania lekarzom przepisującym lek i pacjentom informacji o ryzyku pojawiania się inhibitorów. Nie zalecono

wdrożenia dodatkowych sposobów przekazania informacji na temat czynników ryzyka pojawiania się inhibitorów poza informacją o produkcie ani dodatkowych sposobów minimalizacji ryzyka.

Grupa ekspercka zgodziła się także, że w ChPL nie należy umieszczać danych o częstości pojawiania się inhibitorów u osób leczonych konkretnym preparatem, ponieważ dostępne badania nie mają mocy statystycznej pozwalającej na sformułowanie precyzyjnych wniosków dotyczących całkowitej częstości występowania inhibitorów w odniesieniu do każdego preparatu ani względnej częstości w porównaniach między różnymi preparatami.

Ekspersi podkreślali celowość zachęcania do współpracy między środowiskiem akademickim, przemysłem farmaceutycznym i organami regulacyjnymi polegającej na gromadzeniu zharmonizowanych danych za pośrednictwem rejestrów.

Wnioski PRAC

W nawiązaniu do oceny początkowej i procedury ponownej oceny, PRAC podtrzymuje przedstawiony wniosek, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ludzki rekombinowany i osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produktach (punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

W dniu 1 września 2017 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CHMP, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozpatrzył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających osoczopochodny i rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (patrz aneks I i aneks A).
- PRAC rozpatrzył całość dostarczonych danych na temat ryzyka pojawiania się inhibitorów w odniesieniu do klas preparatów rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów. Dane pochodziły z opublikowanych opracowań (badanie SIPPET⁶), badań klinicznych pojedynczych preparatów i szerokiego zakresu badań obserwacyjnych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne, w tym dużych wieloośrodkowych badań kohortowych, materiałów dostarczonych przez właściwe organy krajowe państw członkowskich UE oraz odpowiedzi przedstawionych przez autorów badania SIPPET. PRAC rozważył także przedstawione przez LFB Biomedicaments uzasadnienie złożonej przez ten podmiot prośby o ponowną ocenę zalecenia PRAC oraz poglądy wyrażone podczas dwóch spotkań ekspertów 22 lutego i 3 sierpnia 2017 r.
- PRAC zauważył, że badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów nieocenianych w takich badaniach.
- PRAC uznał także, że dotychczasowe badania mają różne ograniczenia metodologiczne oraz że na podstawie dostępnych danych ostatecznie nie można mówić o jasnych i spójnych dowodach potwierdzających istnienie różnic ryzyka względnego między różnymi klasami preparatów FVIII. W szczególności wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych

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

pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII. Biorąc pod uwagę różnorodność preparatów FVIII, powyższe nie wyklucza stwierdzenia zwiększonego ryzyka pojawienia się inhibitorów w trwających lub przyszłych badaniach poszczególnych preparatów u osób wcześniej nieleczonych.

- PRAC stwierdził, że potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji w tekstach ChPL preparatów FVIII: W punkcie 4.4 należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII. W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 PRAC stwierdził, że charakterystyki kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. W informacjach o preparatach FVIII nie należy uwzględniać wyników badań klinicznych o niewystarczającej wiarygodności (np. obciążonych ograniczeniami metodologicznymi). PRAC zalecił wprowadzenie odpowiednich zmian w informacjach o produktach. Ponadto, ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zalecił uwzględnienie tych zakresów częstości w informacjach o produktach, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Z tego względu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ludzki rekombinowany i osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII pozostaje korzystny, i zalecił wprowadzenie zmian do warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.