

BILAGA I
PRODUKTRESUME

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iblias 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250/500/1 000/2 000/3 000 IE human koagulationsfaktor VIII.

- En ml Iblias 250 IE innehåller ungefär 100 IE (250 IE / 2,5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor.
- En ml Iblias 500 IE innehåller ungefär 200 IE (500 IE / 2,5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor.
- En ml Iblias 1000 IE innehåller ungefär 400 IE (1 000 IE / 2,5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor.
- En ml Iblias 2000 IE innehåller ungefär 400 IE (2 000 IE / 5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor.
- En ml Iblias 3000 IE innehåller ungefär 600 IE (3 000 IE / 5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor.

Styrkan (IE) beräknas med kromogen analys enligt den Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten hos Iblias är ca 4 000 IE/mg protein.

Oktokog alfa (fullängds rekombinant human koagulationsfaktor VIII (rDNA) är ett renat protein som har 2 332 aminosyror. Det framställs med rekombinant DNA-teknik i njurceller från babyhamster (BHK) i vilka den humana faktor VIII-genen har införts. Iblias framställs utan att något protein från människa eller djur tillsätts under cellodlingsprocessen, reningen eller den slutliga formuleringen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: fast, vitt till gulaktigt pulver.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII). Iblis kan användas till alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall ske under medicinsk observation av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Dos och varaktighet för substitutionsbehandlingen bestäms av svårighetsgraden av brist på faktor VIII, blödningsställe och blödningens omfattning samt patientens kliniska tillstånd.

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), som räknas till gällande WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (i förhållande till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma).

En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktiskt VIII-mängden i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheter att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

Erfoderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) × önskad ökning av faktor VIII (% eller IE/dl) × inverterat värde för observerad "recovery" (dvs. 0,5 för "recovery" av 2,0 %).

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i det individuella fallet.

Vid nedan angivna blödningshändelser bör faktor VIII-aktiviteten inte falla under den givna nivån (i % av normal) i motsvarande period. Tabellen nedan kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp.

Tabell 1: Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och vid kirurgiska ingrepp

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12:e till 24:e timme under minst en dag, tills blödningsepisoden (indikerad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme i 3 – 4 dagar eller längre, tills smärta och akut funktionsnedsättning har förbättrats .
Livshotande blödningar	60 - 100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska		
<i>Mindre ingrepp</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 2:e till 4:e timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större ingrepp</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat läkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30 – 60 % (IE/dl).

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos för ungdomar (≥ 12 år) och vuxna patienter 20 till 40 IE Iblis per kg kroppsvikt två till tre gånger per vecka. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre dos krävas.

Tidigare obehandlade patienter

Säkerhet och effekt för Iblis hos tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts. Begränsade data är tillgängliga.

Pediatrisk population

En säkerhet- och effektstudie har utförts på barn i åldern 0-12 år (se avsnitt 5.1); begränsade data är tillgängliga för barn under 1 år.

Rekommenderade profylaxdoser är 20-50 IE/kg två till tre gånger i veckan, eller varannan dag beroende på individuella behov. För pediatriska patienter över 12 års ålder är dosrekommendationerna desamma som för vuxna.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Iblis ska injiceras intravenöst (2 till 5 minuter) beroende på den totala volymen.

Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd allergi mot mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex. överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Iblias.

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten tillrådas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotension och anafylaxi.

Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 20 första exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 exponeringsdagar.

Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med mer än 100 exponeringsdagar och med inhibitorutveckling i anamnesen. Därför rekommenderas att alla patienter noga övervakas med avseende på förekomst av inhibitorer när man byter till en annan produkt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer, som förekommer övergående eller är konsekvent låg, utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili efter koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII. Stegning av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, minst samma risk för kärlförslutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas. Dessa komplikationer har inte varit associerade med själva läkemedlet.

Dokumentation

Det rekommenderas att registrera läkemedelsnamnet och tillverkningsbeteckningen varje gång Iblias ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsbeteckning.

Pediatrik population

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

Natriuminnehåll

För styrkorna 250/500/1 000 IE

Efter beredning innehåller detta läkemedel 0,081 mmol natrium per injektionsflaska färdigberedd lösning (motsvarande 1,86 mg per injektionsflaska). Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För styrkorna 2 000/3 000 IE

Efter beredning innehåller detta läkemedel 0,156 mmol natrium per injektionsflaska färdigberedd lösning (motsvarande 3,59 mg per injektionsflaska). Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan produkter med human koagulationsfaktor VIII (rDNA) och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet och amning. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med faktor VIII.

Därför ska faktor VIII användas under graviditet endast då ett uttalat behov föreligger.

Amning

Det är okänt om Iblias utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen hos djur har inte studerats. Därför ska faktor VIII användas under amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med Iblias och dess effekt på människans fertilitet har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. Eftersom Iblias är ett ersättningsprotein för endogen faktor VIII förväntas ingen negativ effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Om patienter upplever yrsel eller andra symtom som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan rekommenderas det att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen har avklingat.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässel feber, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Utveckling av antikroppar mot mus- och hamsterprotein med tillhörande överkänslighetsreaktioner kan förekomma.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Iblias. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

Biverkningar i tabellform

Nedanstående tabell följer klassificering av organsystem enligt MedDRA System (SOC och föredragen term). Frekvenser anges enligt följande konvention: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningsfrekvens i kliniska studier

MedDRA standard System/organ-klass	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	vanlig
	Inhiberande FVIII-antikroppar	mindre vanlig (PTP)*
Hjärtat	Palpitation, sinustakykardi	vanlig
Magtarmkanalen	Buksmäta, bukbesvär, dyspepsi	vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, obehag i bröstet, reaktioner vid injektionsstället**	vanlig
Immunsystemet	Överkänlighet	mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	vanlig
	Dysgeusi	mindre vanlig
Psykiska störningar	Insomni	vanlig
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, hudutslag***, allergisk dermatit	vanlig
	Urtikaria	mindre vanlig
Blodkärll	Blodvallningar	mindre vanlig

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare

** inkluderar extravasation vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället

*** hudutslag, erytematöst hudutslag, pruritiskt hudutslag

Pediatrisk population

I slutförda kliniska studier med 71 tidigare behandlade pediatrika patienter var frekvens, typ och allvarlighetsgrad på biverkningarna desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga överdoseringssymtom har rapporterats för human rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med olika fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till patientens egen vWF i cirkulationen. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och ger rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av oavsiktlig skada eller kirurgiskt ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en tillfällig korrigering av faktor VII-bristen och därmed korrigering av blödningstendenserna.

Iblias innehåller inte von Willebrands faktor.

Farmakodynamisk effekt

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (APTT) är förlängd hos människor med hemofili. Bestämning av APTT är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet av faktor VIII. Behandling med rFVIII normaliserar APTT liknande den som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Klinisk effekt och säkerhet

Kontroll och prevention av blödning

Två öppna, icke-kontrollerade, randomiserade crossover-, mult centerstudier med tidigare behandlade vuxna/ungdomar med svår hemofili A (< 1 %) och en öppen, icke-kontrollerad multicenterstudie med tidigare behandlade barn < 12 år med svår hemofili A utfördes.

Sammanlagt har 204 försökspersoner har ingått i det kliniska studieprogrammet, 153 försökspersoner var ≥ 12 år och 51 försökspersoner < 12 år. 140 försökspersoner behandlades i minst 12 månader och 55 av dessa fick behandling under en mediantid på 24 månader.

Tabell 3: Förbrukning och övergripande framgångsfrekvenser (patienter behandlade endast med profylax)

	Yngre barn (0 <6 år)	Äldre barn (6 <12 år)	Ungdomar och vuxna 12-65 år			Totalt
			Studie 1	Studie 2 2 doser/v ecka	Studie 2 3 doser/v ecka	
Studiedeltagare	25	26	62	28	31	172
Dos/profylax- injektion. IE/kg kroppsvikt median (min. max)	36 IE/kg (21; 58 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	31 IE/kg (21; 43 IE/kg)	30 IE/kg (21; 34 IE/kg)	37 IE/kg (30; 42 IE/kg)	32 IE/kg (21; 58 IE/kg)
ABR – alla blödningar (median. Q1.Q3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Dos/injektion för behandling av blödning Median (min; max)	39 IE/kg (21;72 IE/ kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	29 IE/kg (13; 54 IE/kg)	28 IE/kg (19; 39 IE/kg)	31 IE/kg (21; 49 IE/kg)	31 IE/kg (13; 72 IE/kg)
Framgångsfre- kvens *	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR annualiserad blödningsfrekvens

Q1 första kvartilen; Q3 tredje kvartilen

*framgångsfrekvens definierad som % av blödningar behandlade framgångsrikt med $\leq$ 2 infusioner

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska (PK) profilen för Iblias utvärderades hos PTP:er med svår hemofili A som fick 50 IE/kg och inkluderade 21 försökspersoner $\geq$ 18 år, 5 försökspersoner $\geq$ 12 år och $<$ 18 år och 19 försökspersoner $<$ 12 år.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades på basis av alla tillgängliga mätningar av FVIII (från statiska PK-provtagningar och alla recovery-prover) från de 3 kliniska studierna vilket möjliggjorde beräkning av PK-parametrar för försökspersonerna i de olika studierna. Tabell 4 nedan visar PK-parametrar baserade på den populationsfarmakokinetiska modellen.

Tabell 4: PK-parametrar (geometriskt medelvärde (% CV)) på basis av kromogen analys. *

PK-parameter	≥ 18 år N=109	12-<18 år N=23	6-<12 år N=27	0-<6 år N=24
T _{1/2} (tim)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IE.tim/dl)**	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/tim/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)

* Baserat på populationsfarmakokinetiska skattningar

**AUC beräknad för en dos på 50 IE/kg

Upprepade PK-mätningar efter 6 till 12 månader med profylaktisk behandling med Iblias tydde inte på några relevanta förändringar av PK-karakteristika efter långtidsbehandling.

I en internationell studie med 41 kliniska laboratorier utvärderades Iblias prestanda i FVIII:C-analyser och jämfördes med en marknadsförd fullängds rFVIII-produkt. Konsekventa resultat fastställdes för båda produkterna. Iblias FVIII:C kan mätas i plasma med en enstegs koagulationsanalys liksom med en kromogen analys med användning av rutin laboratorietsmetoder.

Analys av alla dokumenterade *inkrementella* "recoveries" hos tidigare behandlade patienter visade en medianökning på > 2 % (>2 IE/dl) per IE/kg kroppsvikt för Iblias. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII derivat ur human plasma. Det fanns ingen relevant förändring över den 6-8 månader långa behandlingstiden.

Tabell 5: Inkrementella recoveryresultat i fas III

Studiedeltagare	N=115
Resultat av kromogen analys Median; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultat av enstegsanalys Median; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, *in vitro* gentoxicitet och kortvariga allmäntoxicitetsstudier med upprepade doser visade inte några särskilda risker för människa. Allmäntoxicitetsstudier som var längre än 5 dagar samt studier avseende reproduktionstoxicitet och karcinogenicitet har inte genomförts. Sådana studier anses inte vara meningsfulla på grund av bildandet av antikroppar mot heterologa humana proteiner hos djur. FVIII är ett endogen protein och är inte känt för att orsaka några reproduktionsrelaterade eller karcinogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förpackning över hjälpämnen

Pulver
Sackaros
Histidin
Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Polysorbat 80

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Använd endast medföljande infusionsset för beredning och injektion eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor VIII kan adsorberas av insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 3 timmar vid rumstemperatur.

Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart efter rekonstituering. Om det inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan det förpackade läkemedlet förvaras vid högst 25 °C under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går läkemedlet ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Iblias innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförsegling).
- en injektionsflaska med spädningsvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med grå klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling)
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsenhet med filter 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 infusionsset
 - 1 5 ml engångsspruta
 - 2 alkoholtorkar för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Iblias är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning

Iblias pulver ska endast beredas med den medföljande spädningsvätskan (2,5 ml eller 5 ml vatten för injektionsvätskor) med användning av den sterila överföringsenheten med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Iblias om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning, dras lösningen upp via överföringsenheten med filter i den sterila engångssprutan (båda medföljer). Iblias ska beredas och administreras med de komponenter (överföringsenheten med filter till injektionsflaskan, injektionsflaska med spädningsvätska (vatten för injektionsvätskor), engångsspruta, infusionsset) som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda läkemedlet måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Filterering uppnås genom användning av överföringsenheten med filter till injektionsflaskan.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley,
CA 94710
USA

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Levkusen
Germany

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga 1. Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter godkännandet: För att möjliggöra utvärdering av säkerheten och effekten av Iblias hos tidigare obehandlade patienter ska innehavaren av godkännandet tillhandahålla resultast från pågående studie "13400-Leiopold Kids Part B"	12/2018
Effektstudie efter godkännandet: För att möjliggöra utvärdering av säkerheten och effekten av långtidsbehandling med Iblias ska innehavaren av godkännandet tillhandahålla resultast från pågående studie "13400-Leiopold Kids Extension"	12/2020

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iblias 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

1 injektionsflaska: 250 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 500 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 1 000 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 2 000 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 3 000 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumklorid, polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

1 injektionsflaska med pulver.
1 injektionsflaska med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor.
1 injektionsflaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor.
En förpackning med beredningsanordning innehållande:
- 1 överföringsenhet med filter 20/20 [Mix2Vial]
- 1 infusionssett
- 1 5 ml engångsspruta
- 2 alkoholtorkar för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning. Endast engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten.

Notera det nya utgångsdatumet på kartongen.

Efter beredning måste läkemedlet användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ibias 250

Ibias 500

Ibias 1000

Ibias 2000

Ibias 3000

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ibias 250 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Ibias 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Ibias 1000 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Ibias 2000 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Ibias 3000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IE (oktokog alfa) (100 IE/ml efter beredning).
500 IE (oktokog alfa) (100 IE/ml efter beredning).
1 000 IE (oktokog alfa) (100 IE/ml efter beredning).
2 000 IE (oktokog alfa) (100 IE/ml efter beredning).
3 000 IE (oktokog alfa) (100 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml (för beredning av styrkorna 250/500/1000 IE)

5 ml (för beredning av styrkorna 2000/3000 IE)

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Iblias 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Iblias 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Iblias är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Iblias
3. Hur du använder Iblias
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Iblias ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Iblias är och vad det används för

Iblias är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen rekombinant humant faktor VIII (oktokog alfa). Iblias framställs med rekombinant DNA-teknik utan tillsats av några komponenter från människa eller djur i tillverkningsprocessen. Faktor VIII är ett protein som finns naturligt i blodet och som hjälper det att koagulera.

Iblias används för behandling och förebyggande av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

2. Vad du behöver veta innan du använder Iblias

Använd inte Iblias

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot proteiner från mus- eller hamster.

Använd inte Iblias om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Iblias och tala med läkare eller apotekspersonal om:

- du upplever tryck över bröstet, känner dig yr (när du reser dig upp från sittande eller liggande ställning), har nässelfeber, kliande utslag (urtikaria), väsande andning, känner dig illamående eller svimmar. Detta kan vara tecken på en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot Iblias. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av Iblias. Utveckling av inhibitorer (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med Iblias ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- du tidigare har utvecklat faktor VIII-inhibitor vid användning av något annat läkemedel. Det finns risk att inhibitorn kommer tillbaka om du byter mellan olika faktor VIII-läkemedel.
- du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom.
- du behöver en central venkateter (CVK) för att tillföra Iblias. Du kan löpa risk att drabbas av CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Iblias

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Barn och ungdomar

De angivna varningarna gäller patienter i alla åldrar, vuxna och barn.

Graviditet och amning

Erfarenhet beträffande användning av faktor VIII-produkter under graviditet och amning saknas eftersom hemofili A är sällsynt hos kvinnor. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är inte troligt att Iblias påverkar fertiliteten hos manliga eller kvinnliga patienter eftersom den aktiva substansen finns naturligt i kroppen.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du upplever yrsel eller andra symptom som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän symtom avtar.

Iblias innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, och betraktas därför som näst intill "natriumfritt".

Dokumentation

Det rekommenderas att läkemedelsnamnet och tillverkningsnumret antecknas varje gång du använder Iblias.

3. Hur du använder Iblias

Behandling med Iblias påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili A. Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandling av blödning

Läkaren beräknar dosen av detta läkemedel och bestämmer hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet. Läkaren måste alltid anpassa dosen och hur ofta du ska använda läkemedlet till ditt individuella behov.

Hur mycket och hur ofta du ska använda Iblias beror på flera faktorer såsom

- din vikt
- allvarlighetsgraden av blödersjuka
- var det blöder och hur allvarlig blödningen är
- om du har inhibitorer och i vilken omfattning
- den faktor VIII-nivå som krävs.

Förhindra blödning

Om du får Iblias för att förebygga blödning (profylax), kommer läkaren att beräkna dosen åt dig. Dosen blir vanligtvis 20 - 40 IE oktokoag alfa per kg kroppsvikt och injiceras två eller tre gånger i veckan. I vissa fall, särskilt yngre patienter, kan dock behöva doseras oftare eller med högre doser.

Laboratorietester

Det rekommenderas att laboratorietester görs på plasma vid lämpliga intervall för att säkerställa att tillräcklig faktor VIII-nivå har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Användning för barn och ungdomar

Iblias kan användas till barn i alla åldrar. Barn under 12 års ålder kan behöva högre doser eller injiceras oftare.

Patienter med inhibitorer

Om du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en högre dos för att uppnå blödningskontroll. Om inte den ökade dosen minskar blödningen, kan läkaren överväga att ge dig ett annat läkemedel.

Tala med läkaren om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen Iblias för att kunna kontrollera blödningen utan att rådfråga läkaren.

Behandlingslängd

Läkare informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas.

Oftast är behandling med Iblias för hemofili en livslång behandling.

Hur Iblias används

Detta läkemedel är endast avsett för injektion i en ven (2 till 5 minuter) beroende på den totala volymen och med hänsyn till vad som känns bekvämt för dig. Läkemedlet bör användas inom 3 timmar efter beredning.

Hur Iblias förbereds för administrering

Använd endast de föremål som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta läkaren om dessa komponenter inte kan användas. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

Innan du ger läkemedlet måste du filtrera det färdigberedda läkemedlet så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. **Du filtrerar** genom att använda adaptern Mix2Vial.

Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller som är grumliga. Följ noga läkarens anvisningar och **använd de instruktioner som lämnas nedan som vägledning.**

Om du har använt för stor mängd av Iblias

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Iblias än du bör, tala med läkare.

Om du har glömt att använda Iblias

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- Använd **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Iblias

Sluta inte använda Iblias utan att rådfråga läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **allergiska reaktioner** eller anafylaktisk chock (en mindre vanlig allvarlig allergisk reaktion som påverkar blodtryck och andning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder **ska du avbryta injektionen/infusionen omedelbart och genast kontakta läkare**. Något av följande symtom **under injektion/infusion** kan vara en tidig varning för allergiska och anafylaktiska reaktioner:

- tryck över bröstet/sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

Hos patienter som tidigare har behandlats med faktor VII (behandling mer än 150 dagar) kan hämmande antikroppar bildas (se avsnitt 2). Denna komplikation klassas som mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 användare). Om detta inträffar kan din läkemedelsbehandling upphöra att fungera som den ska, och du kan få mätande blödningar. Kontakta läkare omedelbart om detta händer.

Lista över eventuella biverkningar:

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svullna lymfknotar (svullnad under huden på halsen, i armhålan eller ljumskarna)
- palpitationer (du känner att hjärtat klappar hårt, snabbt eller oregelbundet)
- snabb puls
- magsmärter eller magbesvär
- matsmältningsbesvär
- feber
- smärta eller obehagskänsla i bröstet
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. blödning under huden, intensiv klåda, svullnad, brännande känsla, övergående hudrodnad)
- huvudvärk
- yrsel
- svårigheter att somna
- utslag/kliande utslag

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiska reaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion
- dysguesi (smakrubbningar)
- urtikaria (kliande utslag)
- blodvallning (rodnad i ansiktet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt [via det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Iblias ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader under förutsättningen att det förvaras i ytterkartongen. Om du förvarar läkemedlet i rumstemperatur går det ut efter 12 månader efter det första rumsförvaringsdatumet eller vid utgångsdatumet på förpackningen om detta inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigberedda lösningen måste användas inom 3 timmar. Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel **ska inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningen, innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den **aktiva** substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa). Varje injektionsflaska med Iblias innehåller nominellt 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IE oktokog alfa.

Övriga innehållsämnen är sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumklorid, polysorbat 80 (se slutet av avsnitt 2).

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Iblias tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret (eller Pulverkakan) är ett torrt, vitt till vitgult. Det färdigberedda läkemedlet är en klar lösning.

Komponenter för beredning och administrering medföljer varje förpackning med detta läkemedel.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 EΠE,

Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited

Tel: +44 (0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB

Sími: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34364200

Κύπρος

CSL Behring EΠE,

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

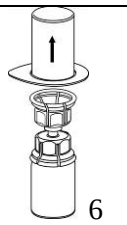
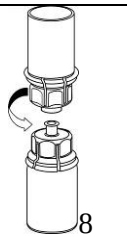
Tel: +44 (0)1444 447405

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Iblias med användning av Mix2Vial adaptern

1.	Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.	
2.	Värm med händerna både en öppen injektionsflaska och en spruta till en behaglig temperatur (överskrid inte 37°C).	
3.	Ta bort snäpplocken från injektionsflaskorna med läkemedel och spädningsvätska och tvätta propparna med desinfektionslösning. Låt torka innan du öppnar förpackningen med Mix2Vial.	
4.	Öppna förpackningen med Mix2Vial genom att dra av locket. Ta inte ut Mix2Vial ur blisterförpackningen!	
5.	Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en fast, halksäker yta och håll injektionsflaskan i ett fast grepp. Ta Mix2Vial tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen i adapters blå ände rakt ned genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.	
6.	Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanten och dra lodrätt uppåt. Försäkra dig om att du bara drar bort blisterförpackningen och inte Mix2Vial-setet.	
7.	Placera injektionsflaskan med läkemedlet på en fast, halksäker yta. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska upp och ned med Mix2Vial fastsatt och tryck spetsen i adapters transparenta ände rakt ned genom proppen på injektionsflaskan med läkemedel. Spädningsvätskan rinner automatiskt ned i injektionsflaskan med läkemedel.	
8.	Håll änden av Mix2Vial-setet med läkemedel i ena handen och änden med spädningsvätska i andra handen och skruva försiktigt isär setet moturs till två delar. Kasta injektionsflaskan som innehöll spädningsvätska med den blå delen av Mix2Vial fastsatt.	
9.	Spjula varsamt injektionsflaskan med läkemedel med den transparenta delen av adaptern fastsatt tills pulvret är helt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller som är grumliga.	
10.	Dra in luft i en tom, steril spruta. Med injektionsflaskan stående upprätt, skruva medurs i sprutan i Mix2Vials luerlockfattning. Injicera luft i injektionsflaskan med läkemedel.	

11. Håll sprutkolven intryckt och vänd systemet upp och ned. Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra ut kolven.	
12. När lösningen nu har överförs till sprutan, håll sprutan med ett grepp om cylindern (med sprutkolven riktad nedåt) och ta bort adaptern Mix2Vial från sprutan genom att skruva av den moturs. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.	
13. Sätt en stas (på armen).	
14. Bestäm injektionsställe och rengör huden med en alkoholtork.	
15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.	
16. Låt blod flöda bakåt till den öppna änden av injektionssetet och anslut sedan sprutan med lösning. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.	
17. Ta bort stasbandet.	
18. Injicera lösningen i en ven (2 till 5 minuter) och kontrollera samtidigt nålens läge. Injektionshastigheten ska anpassas till vad som känns behagligt för dig men den ska inte vara högre än 2 ml per minut.	
19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med läkemedel som du har förberett enligt beskrivningen ovan	
20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckt armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage på injektionsstället och avgör om ett plåster behövs.	

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Behandling av kongenital hemofili (medfödd blödersjuka) baseras för närvarande på ersättningsbehandling med koagulationsfaktor VIII (FVIII) som profylax eller vid behov. FVIII-ersättningsbehandling kan i allmänhet delas in i två breda klasser av produkter: plasmaderiverad (pdFVIII) och rekombinant (rFVIII) FVIII. Många olika enskilda pdFVIII- och rFVIII-produkter är godkända för användning i Europeiska unionen.

En viktig komplikation vid FVIII-behandling är att det kan uppkomma IgG-alloantikroppar (inhibitorer) som neutraliserar FVIII-aktivitet, vilket gör att blödningskontroll går förlorad. Behandling av patienter som har utvecklat inhibitorer kräver noggrann individuell hantering och kan vara behandlingsresistent.

Behandling med både pdFVIII och rFVIII kan leda till utveckling av inhibitorer (testas med Nijmegen-metoden i Bethesda-analysen och definieras som $\geq 0,6$ Bethesdaenheter (BU) för en inhibitor med "låg titer" och >5 BU för en inhibitor med "hög titer").

Uppkomsten av inhibitorutveckling hos patienter med hemofili A som får FVIII-produkter är vanligast hos patienter som tidigare är obehandlade (previously untreated patient, PUP) eller som fått minimal behandling (minimally treated patient, MTP) vilka fortfarande befinner sig inom de första 50 exponeringsdagarna (ED) för behandlingen. Det är mindre sannolikt att inhibitorer uppkommer hos patienter som behandlats tidigare (previously treated patient, PTP).

Kända riskfaktorer för inhibitorutveckling kan delas in i patient- och behandlingsrelaterade faktorer:

- Patientrelaterade riskfaktorer inkluderar typ av F8-genmutation, hemofilins svårighetsgrad, etnicitet, familjehistorik med inhibitorutveckling och eventuellt HLA-DR-konstitution (Human Leukocyte Antigen - antigen D Related).
- Behandlingsrelaterade faktorer inkluderar exponeringsintensitet, antal exponeringsdagar (ED), behandling vid behov vilket utgör en högre risk än profylax, särskilt inom kontexten för farosignaler såsom trauma eller operation, och ung ålder vid den första behandlingen utgör en högre risk.

Det är fortfarande ovisst om det finns signifikanta skillnader i risken för inhibitorutveckling mellan olika typer av FVIII-ersättningsprodukter. Skillnader mellan produkter i varje FVIII-klass och följaktligen olika risker mellan enskilda produkter är biologiskt möjliga. Klassen pdFVIII utgörs av produkter med eller utan von Willebrand-faktor (VWF), och de med VWF innehåller flera olika VWF-halter. Vissa försöksstudier har antytt att VWF spelar en roll när det gäller att skydda FVIII-epitoper från att kännas igen av de antigenpresenterande cellerna, och därigenom reducera immunogenicitet, men detta är fortfarande bara en teori. VWF finns inte i rFVIII, men det finns signifikant heterogenitet inom rFVIII-klassen, till exempel beroende på de olika tillverkningsprocesserna som används, med ett brett urval av produkter från olika tillverkare producerade under de senaste 20 åren. Dessa olika tillverkningsprocesser (inklusive de olika cellinjerna som används för att framställa rFVIII-produkterna) kan i teorin leda till differentiell immunogenicitet.

I maj 2016 publicerades en öppen, randomiserad, kontrollerad studie med syftet att undersöka incidensen av inhibitorer mellan de två klasserna (pdFVIII mot rFVIII) i New England Journal of Medicine¹. Denna studie, benämnd SIPPET-studien ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") utfördes för att utvärdera den relativa risken för inhibitorer hos patienter som behandlades med pdFVIII jämfört med rFVIII. Man fann att patienter som behandlades med rFVIII-produkter hade 87 % högre incidens av alla inhibitorer än de som behandlades med pdFVIII (vilken innehöll VWF) (riskkvot, 1,87; 95 % CI, 1,17 till 2,96).

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

Den 6 juli 2016 initierade Paul-Ehrlich-Institut i Tyskland en hänskjutning enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som ett resultat av farmakovigilansdata, och begärde att PRAC skulle bedöma den potentiella inverkan av resultaten från SIPPET-studien på godkännandena för försäljning av relevanta FVIII-produkter och att utfärda en rekommendation om huruvida dessa skulle upprätthållas, ändras, senareläggas eller återkallas och om några riskminimeringsåtgärder borde implementeras. Hänskjutningen fokuserar på risken för inhibitorutveckling hos PUP.

Med hänvisning till den aktuella publiceringen av SIPPET-studien ålades innehavarna av godkännande för försäljning att bedöma den potentiella inverkan av resultaten av denna studie och andra relevanta säkerhetsdata om inhibitorutveckling hos PUP på godkännandet för försäljning för deras FVIII-produkt inklusive beaktande av riskminimeringsåtgärder.

Dessutom inbjöds de ledande författarna av SIPPET-studien för att besvara en lista med frågor om undersökningsmetoderna och fynden och för att presentera sina slutsatser vid PRAC:s plenarsammanträde i februari 2017. Även information som lämnats in av de ledande författarna av SIPPET-studien under förloppet av hänskjutningen beaktades av PRAC när denna kommitté kom fram till sina slutsatser.

Klinisk diskussion

Publicerade observationsstudier

Svaren från innehavarna av godkännande för försäljning har visade till ett flertal publicerade observationsstudier (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, bland andra) vilka har försökt utvärdera differentiella risker för inhibitorutveckling mellan klasserna pdFVIII och rFVIII, liksom differentiell risk för inhibitorutveckling mellan produkter inom rFVIII-klassen.

Dessa studier har gett olika resultat och tider av begränsningarna med observationsstudier, och i synnerhet av eventuella systematiska urvalsfel. Risken för inhibitorutveckling är multifaktoriell (förutom en förment produktspecifik risk) och sådana studier har inte alltid kunnat samla in information om relevanta kovariater och justera analyserna i enlighet med detta. Kvarvarande störfaktorer utgör oundvikligen en betydande ovisshet. Vidare har det över tid skett förändringar i tillverkningsprocessen för enskilda produkter och förändringar i behandlingsregimer mellan kliniker, och därför är jämförelser "lika för lika" mellan produkter inte alltid möjliga. Dessa faktorer gör kontroll av sådana studier och tolkningen av resultaten till en utmaning.

I CANAL-studien² fann man ingen evidens för någon klasskillnad, inklusive pdFVIII-produkter med avsevärda kvantiteter av von Willebrand-faktor. För "kliniskt relevanta" inhibitorer var den justerade riskkvoten 0,7 (95 % CI 0,4–1,1) och för inhibitorer med hög titer (≥ 5 BU) 0,8 (95 % CI 0,4–1,3).

I RODIN/Pednet-studien³ fann man inte heller evidens för någon klasskillnad i inhibitorrisk mellan alla pdFVIII mot alla rFVIII. För "kliniskt relevanta" inhibitorer var den justerade riskkvoten 0,96 (95 % CI 0,62–1,49) och för inhibitorer med hög titer (≥ 5 BU) 0,95 (95 % CI 0,56–1,61). I studien fann man emellertid evidens för en ökad risk för inhibitorer (alla och hög titer) för andra generationens rFVIII oktokoget alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) jämfört med tredje generationens rFVIII oktokoget alfa (som enbart omfattade data för Advate).

I likhet med RODIN/Pednet, fann man i UKHCDO-studien en signifikant ökad inhibitorrisk (alla och hög titer) för Kogenate FS/Helixate NexGen (andra generationens rFVIII) jämfört med Advate (tredje

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>

generationens rFVIII). Detta blev dock icke-signifikant när patienter från Storbritannien (även inkluderade i RODIN/Pednet-studien) exkluderades. Det fanns även evidens för en ökad risk med Refacto AF (en annan tredje generationens rFVIII) jämfört med Advate, men endast för all inhibitorutveckling. Precis som i UKHCDO-studien fann man inte heller i FranceCoag-studien någon statistiskt signifikant ökad risk för några rFVIII-produkter jämfört med Advate när franska patienter (även i RODIN/Pednet-studien) exkluderades.

Före den nuvarande hänskjutningen noterades det att PRAC redan hade beaktat implikationerna för studierna RODIN/Pednet, UKHCDO och FranceCoag när det gällde godkännandena för försäljning i EU för FVIII-produkter. Under 2013 hade PRAC dragit slutsatsen att fynden från RODIN/Pednet inte var tillräckligt gedigna för att ge stöd åt en slutsats att Kogenate FS/Helixate NexGen var förenat med en ökad risk för utveckling av faktor VIII-inhibitorer jämfört med andra produkter. År 2016 hade PRAC beaktat fynden från metaanalyser av alla tre studierna (RODIN/Pednet, UKHCDO och FranceCoag), och återigen kommit fram till att aktuell tillgänglig evidens inte bekräftar att Kogenate Bayer/Helixate NexGen är förenat med en ökad risk för faktor VIII-inhibitorer, jämfört med andra rekombinanta faktor VIII-produkter hos PUP.

Studier som sponsrats av innehavarna av godkännande för försäljning

Innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahöll en analys av utveckling av inhibitorer med låg och hög titer hos PUP med svår hemofili A (FVIII <1 %) från alla kliniska prövningar och observationsstudier som utförts med deras produkter, tillsammans med kritisk diskussion om dessa studiers begränsningar.

Data kom från ett mycket stort urval av heterogena studier av olika produkter och över tid. Många av dessa studier var små och inte specifikt utformade för att utvärdera inhibitorrisken hos PUP med svår hemofili A. Studierna var mestadels enarmade och tillhandahöll inga data för utförande av jämförande analys (antingen mellan pdFVIII och rFVIII som en klassjämförelse, eller inom rFVIII-klassen). De generella uppskattningarna av inhibitorfrekvenser från dessa studier för enskilda produkter stämmer dock i stort sett med fynden från stora observationsstudier.

I de större och mer relevanta studierna för pdFVIII-produkter varierade de observerade inhibitorfrekvenserna (ofta inte angivet om hög eller låg titer) mellan 3,5 till 33 %, oftast runt 10–25 %. I många fall gavs emellertid föga information om metoderna, patientpopulationerna och arten av inhibitorer för att bedöma informationen inom kontexten av mer aktuella publicerade data. För de flesta rFVIII-produkter finns det nyare och mer relevant information från kliniska studier med PUP att tillgå. Inhibitorfrekvenser i dessa studier varierar från 15 till 38 % för alla inhibitorer och 9 till 22,6 % för inhibitorer med hög titer, dvs. inom intervallet ”mycket vanliga”.

PRAC beaktade även interimistiska resultat som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning från pågående studier från CSL (CRD019_5001) och Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

Vidare undersökte PRAC kliniska studier och den vetenskapliga litteraturen för *de novo*-inhibitorer hos PTP. Analysen påvisade att frekvensen av inhibitorutveckling är mycket lägre hos PTP jämfört med hos PUP. Tillgängliga data visade att i många studier inklusive EUHASS-registret (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) kunde frekvensen klassificeras som ”mindre vanliga”.

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

SIPPET-studien

SIPPET-studien var en öppen, randomiserad, multicenter, multinationell studie där man undersökte incidensen av neutraliserande alloantikroppar hos patienter med svår kongenital hemofili A (plasma-FVIII-koncentration <1 %) med användning av antingen pdFVIII- eller rFVIII-koncentrat. Kvalificerade patienter (<6 år, av manligt kön, svår hemofili A, ingen tidigare behandling med FVIII-koncentrat eller endast minimal behandling med blodkomponenter) inkluderades från 42 kliniker. De primära och sekundära utfallen som bedömdes i studien var incidensen av alla inhibitorer ($\geq 0,4$ BU/ml) respektive incidensen av inhibitorer med hög titer (≥ 5 BU/ml).

Inhibitorer utvecklades hos 76 patienter, av vilka 50 hade inhibitorer med hög titer (≥ 5 BU). Inhibitorer utvecklades hos 29 av de 125 patienter som behandlades med pdFVIII (20 patienter hade inhibitorer med hög titer) och hos 47 av de 126 patienter som behandlades med rFVIII (30 patienter hade inhibitorer med hög titer). Den kumulativa incidensen av alla inhibitorer var 26,8 % (95 % konfidensintervall [CI], 18,4 till 35,2) med pdFVIII och 44,5 % (95 % CI, 34,7 till 54,3) med rFVIII. Den kumulativa incidensen av inhibitorer med hög titer var 18,6 % (95 % CI, 11,2 till 26,0) respektive 28,4 % (95 % CI, 19,6 till 37,2). I Cox-regressionsmodeller för den primära slutpunkten för alla inhibitorer, associerades rFVIII med en 87 % högre incidens än pdFVIII (riskkvot, 1,87; 95 % CI, 1,17 till 2,96). Detta samband observerades konsekvent i multivariabelanalys. För inhibitorer med hög titer var riskkvoten 1,69 (95 % CI, 0,96 till 2,98).

Tillfälligt expertgruppmöte

PRAC beaktade synpunkterna som uttrycktes av experter under ett tillfälligt möte. Expertgruppen ansåg att de relevanta tillgängliga datakällorna hade beaktats. Expertgruppen föreslog att det behövdes fler data för att fastställa om det finns kliniskt relevanta skillnader i frekvens för inhibitorutveckling mellan olika faktor VIII-produkter och att sådana data principiellt bör samlas in separat för enskilda produkter, eftersom det kommer att bli svårt att generalisera graden av immunogenicitet över produktklasserna (dvs. rekombinant mot plasma-deriverad).

Experterna enades också om att graden av immunogenicitet hos olika produkter hade beskrivits adekvat totalt sett med de ändringar i produktresumén som föreslagits av PRAC där den kliniska relevansen för inhibitorutveckling betonades (i synnerhet inhibitorer med låg jämfört med hög titer), liksom frekvensen "mycket vanliga" hos PUP och "mindre vanliga" hos PTP. Experterna föreslog även studier som ytterligare kunde karakterisera de immunogena egenskaperna hos faktor VIII-läkemedel (t.ex. mekanistiska, observationsstudier).

Diskussion

PRAC beaktade att som en prospektiv randomiserad studie, undvek SIPPET-studien många av utformnings- och gränsningarna hos de observations- och registerbaserade studierna som hittills genomförts för att utvärdera risken för inhibitorutveckling hos PUP. PRAC anser dock att det finns ovisshet när det gäller fynden från SIPPET-studien som hindrar slutsatsen att risken för inhibitorutveckling är högre hos PUP som behandlas med rFVIII-produkter än pdFVIII-produkter som studeras i denna kliniska prövning, så som beskrivs nedan:

- SIPPET-analysen medger inte att produktspecifika slutsatser dras eftersom den endast relaterar till ett litet antal av vissa FVIII-produkter. Studien har inte utformats och getts den styrka som behövs för att generera tillräckligt med produktspecifika data, och därmed dra slutsatser om risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter. I synnerhet fick endast 13 patienter (10 % i FVIII-armen) en tredje generationens rFVIII-produkt. Trots bristen på gedigen

evidens till stöd för differentiella risker mellan rFVIII-produkter, kan dock inte differentiella risker uteslutas, eftersom detta är en heterogen produktklass med skillnader i sammansättning och formuleringar. Det finns därför en hög grad av osäkerhet kring extrapolering av fynden i SIPPET till hela rFVIII-klassen, särskilt för rFVIII-produkter som godkänts på senare tid och inte ingick i SIPPET-studien.

- SIPPET-studien har metodologiska begränsningar, med särskild osäkerhet när det gäller om randomiseringsprocessen (blockstorlek på 2) kan ha fört in ett urvalsfel i studien.
- Det fanns också avvikelser från det slutliga protokollet och planen för statistisk analys. De statistiska problemen inkluderar det faktum att ingen i förväg specificerad primär analys har publicerats och det faktum att studien stoppades i förtid efter publiceringen av RODIN-studien, vilket visar att Kogenate FS kan vara förenat med en ökad risk för inhibitorbildning. Även om detta inte kunde ha förhindrats ökar en tidig avslutning av en öppen studie risken för systematiskt fel från provarens sida och en ökad risk för sannolikheten för att man ska detektera en effekt som inte finns.
- Behandlingsregimer i EU skiljer sig från dem i SIPPET-studien. Relevansen för klinisk praxis i EU (och därför för produkterna som är föremål för denna procedur) är därför ifrågasatt. Det är ovisst om fynden från SIPPET kan extrapoleras till risken för inhibitorer hos PUP i nuvarande klinisk praxis i EU eftersom behandlingsmodalitet och -intensitet har föreslagits som riskfaktorer för inhibitorutveckling i tidigare studier. Nog så viktigt är att EU-produktresuméerna inte inkluderar modifierad profylax (så som definieras i SIPPET-studien) som en godkänd dosering, och påverkan av den uppenbara obalansen i de ospecificerade övriga kombinationerna av behandlingsmodalitet på SIPPET-fynden är oklar. Därför är det fortfarande oklart om samma differentiella risk för inhibitorutveckling som observerades i SIPPET-studien skulle vara uppenbar i patientpopulationer som behandlats i rutinvård i andra länder där behandlingsmodaliteten (dvs. primär profylax) skiljer sig från den i studien. De ytterligare punkterna för förtydligande som lämnas av SIPPET-författarna klargör inte denna ovisshet till fullo.

Efter att ha beaktat ovannämnda resultat från SIPPET, den publicerade litteraturen och all information som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, liksom synpunkter som lämnats av experter vid det tillfälliga expertmötet, drog PRAC följande slutsatser:

- Inhibitorutveckling är en identifierad risk med både pdFVIII- och rFVIII-produkter. Även om de kliniska studierna för vissa enskilda produkter har identifierat begränsat med fall av inhibitorutveckling, tenderar dessa att vara små studier med metodologiska begränsningar, eller studier som inte utformats adekvat för att utvärdera denna risk.
- FVIII-produkterna är heterogena, och sannolikheten för olika frekvenser av inhibitorutveckling mellan enskilda produkter kan inte uteslutas.
- Enskilda studier har identifierat ett brett urval av inhibitorutveckling för olika produkter, men den direkta jämförbarheten av studieresultat kan ifrågasättas baserat på olika studiemetoder och patientpopulationer över tid.
- SIPPET-studien utformades inte för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter, och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter. På grund av heterogenitet mellan produkter finns det en avsevärd ovisshet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter för enskilda produkter, och i synnerhet för produkter (inklusive produkter som godkänts på senare tid) som inte ingår i sådana studier.
- Slutligen noterade PRAC att de flesta studier hittills som utvärderar en differentiell risk för inhibitorutveckling mellan klasser av FVIII-produkter lider av olika potentiella metodologiska begränsningar och baserat på tillgängliga beaktade data finns det ingen tydlig och konsekvent

evidens som tyder på skillnader i relativ risk mellan klasser av FVIII-produkter. Specifikt är fynden från SIPPET-studien, såväl som fynden från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingick i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII.

Med tanke på ovanstående rekommenderade PRAC följande uppdateringar av avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 i produktresuméerna liksom av avsnitt 2 och 4 i bipacksedeln för FVIII-produkter som är indicerade för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII):

- Avsnitt 4.4 i produktresumén bör ändras så att det inkluderar en varning om den kliniska vikten av att övervaka patienter för FVIII-inhibitorutveckling (särskilt varning för de kliniska följderna av inhibitorer med låg jämfört med hög titer).
- När det gäller avsnitt 4.8 och 5.1 i produktresumén noterade PRAC att flera FVIII-produkter för närvarande innehåller referens till data från studieresultat som inte medger en definitiv slutsats angående inhibitorrisken för enskilda produkter. Eftersom evidensen tyder på att alla humana FVIII-produkter medför en risk för inhibitorutveckling bör sådana uttalanden tas bort. Tillgängliga data ger stöd åt en frekvens av FVIII-inhibitorutveckling som frekvensen ”mycket vanliga” och ”mindre vanliga” för PUP respektive PTP, och därför rekommenderade PRAC att produktresuméerna skulle anpassas till dessa frekvenser såvida inte andra frekvenser är motiverade av produktspecifika data. För produkter för vilka avsnitt 4.2 innehåller följande uttalande för PUP: ”<Tidigare obehandlade patienter. Säkerhet och effekt för {(Läkemedlets namn)} för tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. >), bör ovannämnda frekvens för PUP inte implementeras. När det gäller avsnitt 5.1 bör alla referenser till inhibitorutvecklingsstudier hos PUP och PTP tas bort såvida inte studierna utfördes i enlighet med en pediatrik undersökningsplan eller studierna tillhandahåller gedigen evidens för en frekvens av inhibitorer hos PUP som är mindre än ”mycket vanliga” eller för PTP som inte är ”mindre vanliga” (så som beskrivs i bilagorna till PRAC-utredningsprotokollet).

Vidare beträffande bedömningen av samtliga svar som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning för susoktokog alfa (Obizur), anser PRAC att resultatet av detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 inte gäller för denna produkt med tanke på indikationen för Obizur (förvärvat hemofili A på grund av inhibitoriska antikroppar mot endogen FVIII) och den annorlunda målpopulationen.

Nytta-riskförhållande

Baserat på den nuvarande evidensen från SIPPET-studien, såväl som data från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingår i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, och synpunkterna som uttryckts av experter under det tillfälliga expertmötet, enades PRAC om att den nuvarande evidensen inte ger någon klar och konsekvent evidens för några statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan rFVIII- och pdFVIII-produkter. Inga slutsatser kan dras angående någon roll för VWF när det gäller att skydda mot inhibitorutveckling.

Med tanke på att dessa produkter är heterogena utesluter detta inte att enskilda produkter associeras med en ökad risk för inhibitorutveckling i pågående eller framtida PUP-studier.

Enskilda studier har identifierat en stor mängd olika inhibitorfrekvenser hos PUP för olika produkter och SIPPET-studien har inte utformats för att skilja mellan enskilda produkter i varje klass. På grund av mycket olika studiemetoder och patientpopulationer som har studerats över tid, och oförenliga fynd i olika studier, fann PRAC att den totala evidensen inte ger stöd för en slutsats om att läkemedel med

rekombinant faktor VIII som klass utgör en större risk för inhibitorutveckling än klassen som deriveras från plasma.

Dessutom noterade PRAC att flera FVIII-produkter för närvarande i sin produktinformation inkluderar referens till data från studieresultat som inte möjliggör någon definitiv slutsats om inhibitorrisken för enskilda produkter. Eftersom evidensen tyder på att alla humana FVIII-produkter medför en risk för inhibitorutveckling, inom frekvensen ”mycket vanliga” och ”mindre vanliga” för PUP respektive PTP, rekommenderar PRAC att produktresuméerna ska anpassas till dessa frekvenser såvida inte andra frekvenser är motiverade av produktspecifika data.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för faktor VIII-produkter som är indicerade för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII), fortfarande är gynnsamt förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen (avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 i produktresumén).

Förnyad prövning

Efter antagandet av PRAC:s rekommendation vid PRAC:s möte i maj 2017 öppnades sig en innehavare av godkännande för försäljning (LFB Biomedicaments) mot PRAC:s ursprungliga rekommendation.

Mot bakgrund av de utförliga skälen från innehavaren av godkännandet för försäljning gjorde PRAC en ny bedömning av de tillgängliga uppgifterna i samband med den förnyade prövningen.

PRAC:s diskussion om skäl för förnyad prövning

SIPPET-studien utformades inte för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter. På grund av heterogenitet mellan produkter, finns det en avsevärd ovisshet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter till enskilda produkter, och i synnerhet till produkter (inklusive produkter som godkännts på senare tid) som inte ingår i sådana studier. Fynden från SIPPET-studien, såväl som de från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna, är inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII.

Totalt sett står PRAC fast vid sina slutsatser att standardiserad information om frekvensen för FVIII-produkter hos PUP och PTP bör återspeglas i avsnitt 4.8 i produktresumén, såvida inte något annat frekvensområde för ett specifikt läkemedel påvisas genom gedigna kliniska studier för vilka resultaten skulle sammanfattas i avsnitt 5.1.

Expertrådgivning

PRAC konsulterade ett tillfälligt expertmöte angående vissa av aspekterna som utgjorde en del av de utförliga skälen som inlämnats av LFB Biomedicaments.

Totalt sett gav expertgruppen sitt stöd för PRAC:s initiala slutsatser och höll med om att den föreslagna produktinformationen ger en adekvat nivå av information för att på lämpligt sätt förmedla till forskrivare och patienter att det finns en risk för inhibitorutveckling. Inga ytterligare meddelanden angående riskfaktorer för inhibitorutveckling utöver produktinformationen eller några ytterligare riskminimeringsåtgärder rekommenderades.

Gruppen enades också om att specifika data om frekvens av inhibitorer för varje produkt inte skulle inkluderas i produktresumén eftersom de tillgängliga studierna inte har tillräcklig styrka för att man ska kunna dra exakta slutsatser om den absoluta frekvensen för varje produkt eller om den relativa inhibitorfrekvensen mellan produkter.

Experterna betonade att samarbete mellan forskare, branschen och tillsynsmyndigheter bör uppmuntras för att samla in harmoniserade data via register.

PRAC:s slutsatser

Sammanfattningsvis, efter den initiala bedömningen och den förnyade prövningen, står PRAC fast vid sin slutsats att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII fortfarande är gynnsamt förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen (avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 i produktresumén).

PRAC antog en rekommendation den 1 september 2017, vilken sedan beaktades av CHMP (kommittén för humanläkemedel), i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som blev följden av farmakovigilansdata för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII (se bilaga I och bilaga A).
- PRAC beaktade samtliga data som lämnats in när det gällde risken för inhibitorutveckling för klasserna rekombinant och plasmaderiverad FVIII-produkter hos tidigare obehandlade patienter (PUP). Detta inkluderade publicerad litteratur (SIPPET-studien⁶), data som genererats i enskilda kliniska prövningar och ett flertal observationsstudier som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, inklusive data som genererats i stora multicenterkohortstudier, data som lämnats in av de nationella tillsynsmyndigheterna i EU:s medlemsländer liksom svar som lämnats av författarna till SIPPET-studien. PRAC beaktade även underlag som lämnats in av LFB Biomedicaments som bas för deras begäran om förnyad prövning av PRAC-rekommendationen och synpunkterna från två expertmöten den 22 februari respektive den 3 augusti 2017.
- PRAC noterade att SIPPET-studien inte utformats för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter, och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter totalt. På grund av heterogenitet mellan produkter finns det en avsevärd ovisshet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter till enskilda produkter, och i synnerhet till produkter som inte ingår i sådana studier.
- PRAC beaktade även att studier som hittills utförts är behäftade med ett antal metodologiska begränsningar och när det gäller balans saknas tydlig och enhetlig evidens för att antyda skillnader i relativa risker mellan FVIII-produktklasser baserat på tillgängliga data. Specifikt är fynden från SIPPET-studien, såväl som fynden från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingick i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII. Med tanke på att dessa produkter är heterogena utesluter detta inte att enskilda produkter associeras med en ökad risk för inhibitorutveckling i pågående eller framtida PUP-studier.
- PRAC noterade att effekten och säkerheten för faktor VIII-produkter så som indiceras i behandlingen av och profylaxen för blödning hos patienter med hemofili A har fastställts. Baserat på tillgängliga data ansåg PRAC att det krävs uppdateringar av produktresumén för

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

FVIII-produkter: avsnitt 4.4 bör ändas till att inkludera en varning om den kliniska vikten av att övervaka patienter avseende FVIII-inhibitorutveckling. När det gäller avsnitt 4.8 och 5.1 noterade PRAC att flera FVIII-produkter för närvarande innehåller referens till data från studieresultat som inte medger en definitiv slutsats angående inhibitorrisken för enskilda produkter. Resultat av kliniska studier som inte är tillräckligt gedigna (t.ex. med metodologiska begränsningar) bör inte återges i produktinformationen för FVIII-produkter. PRAC rekommenderade att produktinformationen ändras enligt detta. Eftersom evidensen tyder på att alla humana FVIII-produkter medför en risk för inhibitorutveckling, inom frekvensen ”mycket vanliga” och ”mindre vanliga” för PUP respektive PTP, rekommenderade PRAC dessutom att produktinformationen för dessa produkter ska anpassas till dessa frekvenser såvida inte andra frekvenser motiveras av produktspecifika data.

Därför drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII fortfarande är gynnsamt och rekommenderade ändringarna i villkoren för godkännande för försäljning.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.