

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iblias 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Iblias 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Iblias 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Iblias 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Iblias 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 250/500/1.000/2.000/3.000 UI di fattore VIII umano della coagulazione.

- Un mL di Iblias 250 UI contiene circa 100 UI (250 UI / 2,5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 500 UI contiene circa 200 UI (500 UI / 2,5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 1000 UI contiene circa 400 UI (1.000 UI / 2,5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 2000 UI contiene circa 400 UI (2.000 UI / 5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 3000 UI contiene circa 600 UI (3.000 UI / 5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Iblias è approssimativamente di 4.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante "full-length" (rDNA)) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto mediante la tecnologia del DNA ricombinante da cellule renali di criceto neonato (Baby Hamster Kidney - BHK) nelle quali è stato introdotto il gene umano del fattore VIII. Iblias è preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale sia durante la fase di coltura cellulare, sia durante le procedure di purificazione o di formulazione finale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: solida, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragie nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Iblis può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un mL di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo innalza l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale.

La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

Unità necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% o UI/dL) x il reciproco del recupero osservato (cioè 0,5 per un recupero del 2,0%).

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolate in base all'efficacia clinica necessaria nel singolo caso.

Nel caso degli eventi emorragici sotto elencati, l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici

Grado dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dL)	Frequenza delle dosi (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore, per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico sulla base della valutazione del dolore o se si è raggiunta la risoluzione dell'emorragia stessa
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta
Emorragie pericolose per la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione dell'evento
Intervento chirurgico		
Intervento chirurgico minore inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
Intervento chirurgico maggiore	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ha un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dL).

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da severa emofilia A, le dosi abituali per gli adolescenti (età ≥ 12 anni) e i pazienti adulti sono da 20 a 40 UI di Iblias per kg di peso corporeo da due a tre volte alla settimana.

In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le dosi più brevi o dosi più elevate.

Pazienti precedentemente non trattati

La sicurezza e l'efficacia di Iblias nei pazienti precedentemente non trattati non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati.

Popolazione pediatrica

Uno studio di sicurezza ed efficacia è stato condotto in bambini di 0-12 anni (vedere paragrafo 5.1); per i bambini sotto 1 anno d'età sono disponibili dei dati limitati.

Le dosi raccomandate per la profilassi sono di 20-50 UI/kg due volte alla settimana, tre volte alla settimana o a giorni alterni in base alle necessità individuali. Per i pazienti pediatrici di età superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni sulla dose previste per gli adulti.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Iblias va infuso per via endovenosa per 2-5 minuti, in base al volume totale. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 mL/min).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Iblis.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati sui segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione del fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto ad un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio.

Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII, possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non

emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario posizionare un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, fra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere. Queste complicanze non sono state associate al prodotto.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale tutte le volte che Iblias venga somministrato ad un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

Contenuto di sodio

Per le dosi da 250/500/1.000 UI

Dopo la ricostituzione, questo medicinale contiene 0,081 mmol di sodio per flaconcino di soluzione ricostituita (corrispondenti a 1,86 mg per flaconcino). Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

Per le dosi da 2.000/3.000 UI

Dopo la ricostituzione, questo medicinale contiene 0,156 mmol di sodio per flaconcino di soluzione ricostituita (corrispondenti a 3,59 mg per flaconcino). Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni di prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza. Con il fattore VIII non sono stati condotti studi negli animali sulla riproduzione.

Quindi durante la gravidanza il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Allattamento

Non è noto se Iblias sia escreto nel latte materno. L'escrezione negli animali non è stata studiata. Pertanto, il fattore VIII deve essere usato durante l'allattamento solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Con Iblias non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali e i suoi effetti sulla fertilità umana non sono stati stabiliti in studi clinici controllati. Poiché Iblias è una proteina sostitutiva del fattore VIII endogeno, non ci si attendono effetti avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Se il paziente dovesse avvertire capogiro o altri sintomi che influenzano la capacità di concentrazione e reazione, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando tali reazioni non si risolvano.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi severa (shock incluso).

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con il fattore VIII, incluso Iblis, vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*). Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse al farmaco negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfadenopatia	comune
	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)*
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia sinusale	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, sensazione di fastidio addominale, dispepsia	comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, sensazione di fastidio al torace, reazioni nella sede d'iniezione**	comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro	comune
	Disgeusia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea***, dermatite allergica	comune
	Orticaria	Non comune
Patologie vascolari	Vampate	Non comune

* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

**comprende stravasamento nella sede d'iniezione, ematoma, dolore nella sede d'infusione, prurito, gonfiore

***eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici portati a termine con 71 pazienti pediatrici trattati in precedenza, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini erano simili a quanto osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione umano ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nel sistema circolatorio del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso caratterizzato da diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, che insorgono sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o di intervento chirurgico. Con la terapia sostitutiva si innalzano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Iblias non contiene il fattore di von Willebrand.

Effetti farmacodinamici

Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è allungato nelle persone affette da emofilia. La determinazione dell'aPTT è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. Il trattamento con rFVIII normalizza l'aPTT in modo simile al fattore VIII derivato dal plasma.

Efficacia e sicurezza clinica

Controllo e prevenzione delle emorragie

Sono stati condotti due studi multicentrici, in aperto, di cross-over, non controllati, randomizzati in adulti/adolescenti con emofilia A severa (< 1%) trattati in precedenza e uno studio multicentrico, in aperto, non controllato in bambini < 12 anni con emofilia A severa trattati in precedenza.

Nel programma di studio clinico sono stati inclusi in totale 204 pazienti: 153 di loro di età ≥ 12 anni e 51 di età < 12 anni. 140 soggetti sono stati trattati per almeno 12 mesi di cui 55 per un tempo mediano di 24 mesi.

Tabella 3: Consumo e percentuali globali di successo (pazienti trattati con sola profilassi)

	Bambini piccoli (0 < 6 anni)	Bambini più grandi (6 < 12 anni)	Adolescenti e adulti 12-65 anni			Totale
			Studio 1	Studio 2 somministrazione 2 volte/settimana	Studio 2 somministrazione 3 volte/settimana	
Partecipanti allo studio	25	26	62	28	31	172
Dose/iniezione profilattica, UI/kg peso corporeo mediana (min, max)	36 UI/kg (21; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21; 58 UI/kg)
ABR – tutte le emorragie (mediana, Q1,Q3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Dose/iniezione per trattamento antiemorragico Mediana (min; max)	39 UI/kg (21;72 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13; 72 UI/kg)
Percentuale di successo*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR percentuale annualizzata di emorragie (*annualized bleed rate*)

Q1 primo quartile; Q3 terzo quartile

p.c.: peso corporeo

*Percentuale di successo definita come % di emorragie trattate con successo con ≤ 2 infusioni

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico (PK) di Iblis è stato valutato in pazienti precedentemente trattati con emofilia A severa dopo somministrazione di 50 UI/kg in 21 soggetti ≥ 18 anni, 5 soggetti ≥ 12 anni e < 18 anni e 19 soggetti < 12 anni d'età.

Un modello di PK di popolazione è stato sviluppato in base a tutte le misurazioni disponibili del FVIII (ottenute dal campionamento denso di PK e da tutti i campioni di recupero) nei 3 studi clinici e ha consentito il calcolo dei parametri di PK per tutti i soggetti inclusi nei vari studi. La tabella 4 in basso riporta i parametri di PK in base al modello di PK di popolazione.

Tabella 4: Parametri di PK (media geometrica (%CV)) in base al saggio cromogenico. *

Parametro PK	≥ 18 anni N=109	12-< 18 anni N=23	6-< 12 anni N=27	0-< 6 anni N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (UI.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)

* In base alle stime della PK di popolazione

**AUC calcolata per una dose di 50 UI/kg

Le misurazioni ripetute di PK dopo 6-12 mesi di trattamento profilattico (trattamento a lungo termine) con Iblis non hanno evidenziato variazioni rilevanti delle caratteristiche farmacocinetiche .

In uno studio internazionale condotto in 41 laboratori clinici, la performance di Iblis nei saggi FVIII:C è stata valutata e confrontata con quella di un prodotto rFVIII *full length* disponibile in commercio. Per entrambi i prodotti sono stati ottenuti risultati coerenti. L'FVIII:C di Iblis può essere misurato nel plasma sia con un saggio di coagulazione *one stage*, sia con un saggio cromogenico, secondo la pratica abituale del laboratorio.

L'analisi di tutti i recuperi *incrementali* (recovery) registrati nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato per Iblis un innalzamento mediano > 2% (> 2 UI/dL) per UI/kg di peso corporeo. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano. Non sono state riscontrate variazioni rilevanti nel periodo di trattamento di 6-12 mesi.

Tabella 5: Risultati di recupero incrementale di fase III

Partecipanti allo studio	N=115
Risultati del saggio cromogenico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Risultati del saggio "one stage" Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità *in vitro* e tossicità a dosi ripetute a breve termine. Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute per più di 5 giorni, studi di tossicità della riproduzione e studi di carcinogenesi. Studi di questo tipo non sono considerati significativi a causa della produzione di anticorpi contro le proteine umane eterologhe negli animali. (Inoltre, il FVIII è una proteina endogena ed è noto che non possiede alcun effetto cancerogeno o sulla riproduzione.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Istidina

Glicina

Sodio cloruro

Calcio cloruro

Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Per la ricostituzione e l'infusione devono essere utilizzati solo i set per infusione forniti, poiché si possono verificare insuccessi del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo ricostituzione è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il medicinale confezionato può essere mantenuto a una temperatura fino a 25 °C per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere quindi, annotata sulla confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Iblis contiene:

- un flaconcino contenente polvere (flaconcino da 10 mL di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica e chiusura in alluminio)
- un flaconcino con solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica e chiusura in alluminio)
- una confezione aggiuntiva con:
 - 1 kit di trasferimento con filtro 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set per l'infusione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 mL
 - 2 tamponi imbevuti d'alcool monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Iblis.

Il medicinale ricostituito è una soluzione limpida e incolore. La polvere di Iblis deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 mL o 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili) usando il kit di trasferimento con filtro. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per via parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e cambiamenti di colore. Iblis non deve essere usato se si notano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il filtro per travaso dentro la siringa monouso (entrambi forniti). Iblis deve essere ricostituito e somministrato con i componenti (adattatore per la fiala, flaconcino con acqua per preparazioni iniettabili, siringa monouso, set per l'infusione in vena) forniti in ogni confezione.

Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere filtrato per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. La filtrazione si ottiene utilizzando l'apposito adattatore per la fiala.

Esclusivamente per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 18 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
United States

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di efficacia post-autorizzativo: per valutare la sicurezza e l'efficacia di Iblis nei pazienti non ancora trattati il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio in corso "13400 - Leopold Kids Part B".	12/2018
Studio di efficacia post-autorizzativo: per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con Iblis, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio in corso "13400 - Leopold Kids extension"	12/2020

Agenzia Italiana del Farmaco