

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 250/500/1000/2000/3000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 250 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 100 IU (250 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 500 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 200 IU (500 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 1000 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 2000 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 400 IU (2000 IU / 5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 3000 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 600 IU (3000 IU / 5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

- I. Požadované jednotky IU = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII
(% normální hladiny) × 0,5
- II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) = $\frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Tabulka 1: Návod pro dávkování během krvácivých epizod a chirurgické operace

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení		
Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalů nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevyjmí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace		
<i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku. Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovy.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesemím křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zvaženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neinterventních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zvaženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (a VIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu 2 až 5 minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Tabulka 2: Příklad výpočtu rychlosti infuze pro kontinuální infúzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infuze IU/h/kg	Rychlost infuze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			100 IU/ml	200 IU/ml	400 IU/ml
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infuze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infúzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infuze pomocí následující rovnice:

$\text{clearance} = \text{rychlost infuze} / \text{aktuální hladina FVIII}$.

Během kontinuální infuze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infuze

V klinické studii o používání kontinuálních infuzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infuze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infuzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v rámci zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Helixate NexGen. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tří od orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII (PUP)*		Inhibice faktoru VIII (PTP)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

*Četnost vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou těch, u kterých se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infuze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (*Immune Tolerance Induction*, ITI)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin
Chlorid sodný
Chlorid vápenatý
Histidin
Polysorbát 80
Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vracích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C.

Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (2,5 ml (pro 250 IU, 500 IU a 1000 IU) nebo 5 ml (pro 2000 IU a 3000 IU) vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infúzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částice látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 IU
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 IU
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 IU
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 IU
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 IU

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE>**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek již není registrován

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c ods. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Helixate NexGen 250 IU obsahuje (250 IU / 2,5 ml) = octocogum alfa 100 IU na ml po rekonstituci.
Helixate NexGen 500 IU obsahuje (500 IU / 2,5 ml) = octocogum alfa 200 IU na ml po rekonstituci.
Helixate NexGen 1000 IU obsahuje (1000 IU / 2,5 ml) = octocogum alfa 400 IU na ml po rekonstituci.
Helixate NexGen 2000 IU obsahuje (2000 IU / 5 ml) = octocogum alfa 400 IU na ml po rekonstituci.
Helixate NexGen 3000 IU obsahuje (3000 IU / 5 ml) = octocogum alfa 600 IU na ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80, sacharóza.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku
1 injekční lahvička s 2,5 ml vody na injekci.
1 injekční lahvička s 5 ml vody na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, pouze k jednorázové aplikaci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při pokojové teplotě) :

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabičku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 IU
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 IU
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 IU
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 IU
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 IU

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Helixate NexGen 250
Helixate NexGen 500
Helixate NexGen 1000
Helixate NexGen 2000
Helixate NexGen 3000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM NA PŘÍPRAVU INJEKČNÍHO ROZTOKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU (octocogum alfa) (100 IU/ml po rekonstituci).
500 IU (octocogum alfa) (200 IU/ml po rekonstituci).
1 000 IU (octocogum alfa) (400 IU/ml po rekonstituci).
2 000 IU (octocogum alfa) (400 IU/ml po rekonstituci).
3 000 IU (octocogum alfa) (600 IU/ml po rekonstituci).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S 2,5 ml nebo 5 ml VODY PRO INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voda na injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro rozpuštění Helixate NexGen viz příbalovou informaci. Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml [pro rekonstituci sil 250/500/1 000 IU]

5 ml [pro rekonstituci sil 2 000/3 000 IU]

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Helixate NexGen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen používat
3. Jak se přípravek Helixate NexGen používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Helixate NexGen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Helixate NexGen a k čemu se používá

Helixate NexGen obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se používá k léčbě a profylaxi krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor, a z tohoto důvodu nemá být používán u von Willebrandovy choroby.

Injekční lahvička obsahuje suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč. Předplněná injekční stříkačka obsahuje vodu na injekci, která se použije k rozředění obsahu v injekční lahvičce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen používat

Nepoužívejte přípravek Helixate NexGen

- jestliže jste alergický/á na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický/á na myši nebo křeččí bílkovinu.

Jestliže si nejste jisti, zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Věnujte zvláštní opatrnost při použití přípravku Helixate NexGen a poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte svíravý pocit v hrudní oblasti, točí se vám hlava, je vám nevolno nebo mdlo, nebo máte závratě, jakmile vstanete, může to znamenat závažnou, náhlou alergickou reakci (tak zvanou

anafylaktickou reakci) na tento léčivý přípravek. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.

- krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou tohoto léčivého přípravku. Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem Helixate NexGen, ihned informujte svého lékaře. Se u vás již objevil inhibitor faktoru VIII a změnil(a) jste produkty s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se vám inhibitor vrátí.
- Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce.
- je pro podání přípravku Helixate NexGen potřeba použít centrální žilní vstup. Můžete mít riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně lokální infekce, bakterií v krvi (bakteriemie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Váš lékař může nechat provést testy, aby se ujistil, že Vaše současná dávka tohoto přípravku zajišťuje dostatečnou hladinu faktoru VIII.

Další léčivé přípravky a přípravek Helixate NexGen

Vzájemná působení s jinými léky nejsou známa. Nicméně informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Děti a dospívající

Uvedená upozornění a opatření se týkají pacientů všech věkových skupin, dospělých a dětí.

Těhotenství, kojení a fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Helixate NexGen ohledně fertility nebo s používáním tohoto přípravku během těhotenství a kojení. Z tohoto důvodu, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Helixate NexGen pravděpodobně neovlivní plodnost u mužů nebo žen, protože léčivá látka se normálně vyskytuje v těle.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Helixate NexGen obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na injekční lahvičku, tzn. v podstatě je „bez sodíku“.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete přípravek Helixate NexGen, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

3. Jak se přípravek Helixate NexGen používá

Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Léčba krvácení

Váš lékař vypočítá dávku tohoto přípravku a stanoví, jak často ho máte používat, aby bylo dosaženo potřebné hladiny úrovně aktivity faktoru VIII v krvi. Lékař má vždy upravit dávku a frekvenci podávání podle Vašich individuálních potřeb. Množství a četnost používání přípravku Helixate NexGen závisí na mnoha faktorech, jako jsou:

- Vaše hmotnost,
- závažnost hemofilie,
- místo a závažnost krvácení,
- zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr,
- požadovaná hladina faktoru VIII.

Prevence krvácení

Pokud užíváte Helixate NexGen za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné váhy, podávaná každé 2 až 3 dny. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby byly prováděny příslušné laboratorní zkoušky vaší plazmy ve vhodných intervalech, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Helixate NexGen může být používán u dětí všech věkových skupin.

Pokud není krvácení zastaveno

Pokud faktor VIII ve vaší plazmě nedosáhne očekávané hladiny nebo pokud není krvácení zastaveno ani po zřejmém dostatečném dávkování, je možné, že u vás došlo k rozvoji inhibitorů faktoru VIII. Tato možnost musí být zkontrolována zkušeným lékařem. Jestliže máte pocit, že účinek tohoto léčivého přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pacienti s inhibitory

Pokud vás lékař informoval, že se u vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset užívat k zastavení krvácení větší množství tohoto léčivého přípravku než dříve. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může váš lékař zvážit podání dalšího přípravku, koncentráту faktoru VIIa nebo koncentráту (aktivovaného) protrombinového komplexu.

Tyto terapie by měly být předepsány lékaři, kteří mají zkušenosti v péči o pacienty s hemofilií A. Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku tohoto léčivého přípravku, kterou užíváte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Doba trvání léčby

Váš lékař vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván.

Obvykle je substituční terapie s Helixate NexGen celoživotní léčbou.

Jak se přípravek Helixate NexGen podává

Tento léčivý přípravek je určen pro injekci do žíly po dobu delší než 2 až 5 minut v závislosti na celkovém objemu a úrovni Vašeho pohodlí a má být použit během tří hodin po rekonstituci.

Jak se přípravek Helixate NexGen připravuje pro podání

Používejte pouze položky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. **Filtrování provádějte** pomocí adaptéru Mix2Vial.

Tento léčivý přípravek **nesmí** být smíchán s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částice nebo jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a **podrobné instrukce pro rozředění a podání uvedené na konci této příbalové informace**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Helixate NexGen, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství Helixate NexGen, než jste měl(a), informujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Helixate NexGen

- Pokračujte okamžitě se svou další dávkou a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže chcete přestat používat přípravek Helixate NexGen

Nepřestávejte užívat Helixate NexGen 250 IU bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (vzácný nežádoucí účinek).

Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, injekce/infuze musí být **okamžitě zastaveny**. **Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.**

U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 pacientů); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 pacientů). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Časté (mohou se týkat až 1 z 10 uživatelů)

- vyrážka/svědění vyrážka,
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. pálení, přechodné zčervenání).

Vzácné (mohou se týkat až 1 z 1 000 uživatelů)

- hypersenzitivní reakce včetně závažné náhlé alergické reakce (která může zahrnout vyrážku, pocit na zvracení, kopřivku, angioedém, zimnici, návaly horka, bolest hlavy, letargii, dušnost nebo obtížné dýchání, neklid, tachykardii, mravenčení nebo anafylaktický šok, např. svírání

- v hrudní oblasti/ celková nevolnost, závratě a nevolnost, mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, co vstanete)
- horečka

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- dysgeusie (zvláštní chuť)

Pokud zpozorujete jakýkoli z následujících symptomů během aplikace injekce/infúze:

- svíravý pocit v hrudníku/celkovou nevolnost,
- závratě,
- mírnou hypotenzi (mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, jakmile vstanete),
- nevolnost,

může to znamenat časné upozornění na hypersensitivitu a anafylaktické reakce.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infúze **okamžitě zastaveny**.

Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Reakce přecitlivělosti

V průběhu klinických hodnocení se u žádného pacienta nevytvořily klinicky relevantní titry protilátek proti stopovému množství myší a křeččí bílkoviny přítomné v přípravku. Možnost alergické reakce na složky obsažené v tomto léčivu, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku, existuje u jistých predisponovaných pacientů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Helixate NexGen uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci doby použitelnosti uvedené na obalu může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V tomto případě skončí doba použitelnosti přípravku po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabičku.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže zaznamenáte viditelné částičky nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Helixate NexGen obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa), který je vyroben rekombinantní DNA technologií. Jedna injekční lahvička s přípravkem Helixate NexGen obsahuje nominální množství 250, 500, 1 000, 2 000 nebo 3 000 IU octocogum alfa.

Pomocnými látkami jsou glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80 a sacharóza (viz poslední část bodu 2).

Rozpouštědlo

Voda na injekci.

Jak přípravek Helixate NexGen vypadá a co obsahuje toto balení

Helixate NexGen se dodává jako prášek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý. Zdravotnické prostředky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením tohoto přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV

Tel: +31-(0) 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43-(0)1-80 01-2463

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

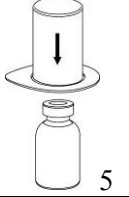
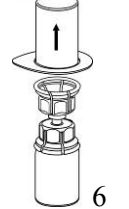
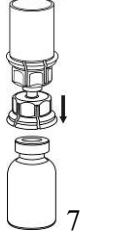
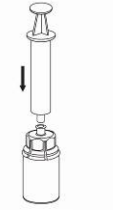
CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Podrobné instrukce pro rekonstituci a podání přípravku Helixate NexGen pomocí adaptéru Mix2Vial:

1.	Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.	
2.	Zahřejte neotevřené injekční lahvičky ve svých rukách na příjemnou teplotu (nesmí překročit 37 °C).	
3.	Odstraňte zaklapávací víčko z injekční lahvičky s přípravkem a rozpouštědlem a očistěte zátky antiseptickým roztokem a nechte uschnout před otevřením balení Mix2Vial.	
4.	Otevřete balení Mix2Vial odtržením víčka. Nevyndavejte Mix2Vial z blistrového obalu!	
5.	Umístěte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný, čistý povrch a držte ji pevně. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým obalem a zmáčkněte hrot konce modrého adaptéru dolů přes zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.	
6.	Pečlivě vyjměte blistrový obal ze soupravy Mix2Vial přidržení okraje a vytlačení vertikálně směrem nahoru. Ujistěte se, že vytlačujete pouze blistrový obal a nikoli soupravu Mix2Vial.	
7.	Umístěte injekční lahvičku s přípravkem na rovný a stabilní povrch. Otočte injekční lahvičku s rozpouštědlem s připojenou soupravou Mix2Vial a zatlačte na konec hrotu transparentního adaptéru směrem dolů přes zátku injekční lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo přeteče automaticky do injekční lahvičky s přípravkem.	
8.	Jednou rukou uchopte soupravu Mix2Vial na straně s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu s rozpouštědlem a šroubováním proti směru hodinových ručiček rozdělte soupravu na dvě části. Injekční lahvičku s rozpouštědlem s připojeným modrým adaptérem Mix2Vial zlikvidujte.	
9.	Mírným kroužením injekční lahvičkou s přípravkem s připojeným transparentním adaptérem rozpustíte veškerou látku. Injekční lahvičkou netřepejte. Ujistěte se před použitím, že se veškerý prášek rozpustil. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částice, nebo jsou zakalené.	
10.	Natáhněte vzduch do prázdné, sterilní injekční stříkačky. Držte injekční lahvičku s přípravkem svisle, připojte injekční stříkačku na Luer Lock sady Mix2Vial našroubováním ve směru hodinových ručiček. Natáhněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.	

11. Se stlačeným pístem injekční lahvičky otočte systém do obrácené polohy a natáhněte roztok do injekční stříkačky pomalým vytažením pístu.	
12. Nyní, když byl roztok přenesen do injekční stříkačky, držte pevně válec injekční stříkačky (píst injekční stříkačky směřuje dolů) a odpojte transparentní adaptér Mix2Vial z injekční stříkačky šroubováním proti směru hodinových ručiček. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby v injekční stříkačce nezbyl žádný vzduch.	
13. Přiložte turniket na paži.	
14. Určete místo vpichu a očistěte kůži tamponem napuštěným alkoholem.	
15. Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.	
16. Nechte krev vtéci do zpět do otevřeného konce venepunkční sady a pak připojte injekční stříkačku s roztokem. Ujistěte se, že se do injekční stříkačky nedostává krev.	
17. Sejměte turniket.	
18. Roztok podávejte injekcí do žíly po dobu 2 až 5 minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání má vycházet z toho, jak je Vám to pohodlné, ale nemá být rychlejší než 2 ml za minutu.	
19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou injekční stříkačku s rekonstituovaným přípravkem, jak je popsáno výše.	
20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na místo aplikace injekce malý tlakový obvaz a zvažte, je-li nutné použít náplast.	

Léčivý přípravek již není registrován

Příloha IV

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčba vrozené hemofilie je v současnosti založena na profylaktické nebo dle potřeby prováděné substituční terapii koagulačním faktorem VIII (FVIII). Substituční terapii faktorem VIII lze obecně rozdělit do dvou širokých tříd přípravků: přípravky s FVIII pocházejícím z plazmy (pdFVIII) a přípravky s rekombinantním FVIII (rFVIII). V Evropské unii je pro použití registrována velká řada jednotlivých přípravků třídy pdFVIII a rFVIII.

Hlavní komplikací terapie faktorem VIII je výskyt aloprotilátek třídy IgG (inhibitorů), které neutralizují aktivitu FVIII, čímž vedou ke ztrátě kontroly při krvácení. Léčba pacientů, u kterých již došlo k rozvoji inhibitorů, vyžaduje pečlivé individuální řízení. Může docházet k rezistenci na léčbu.

Ke vzniku inhibitorů může vést léčba pomocí jak pdFVIII, tak rFVIII (testováno pomocí metody typu Nijmegen s použitím testu Bethesda a definováno jako $\geq 0,6$ jednotek Bethesda (BU) pro inhibitor „s nízkým titrem“ a ≥ 5 BU pro inhibitor „s vysokým titrem“).

K výskytu rozvoje inhibitorů u pacientů s hemofilií A, kteří dostávají přípravky s FVIII, dochází převážně u dosud neléčených pacientů (PUP) nebo minimálně léčených pacientů (MTP), kteří se nacházejí stále v období prvních 50 dní, kdy jsou exponováni léčbě. U dříve již léčených pacientů (PTP) je výskyt inhibitorů méně pravděpodobný.

Znamé rizikové faktory rozvoje inhibitorů lze rozdělit na skupinu faktorů souvisejících s pacientem a skupinu faktorů souvisejících s léčbou:

- Mezi faktory související s pacientem patří typ mutace genu F8, závažnost hemofilie, etnická příslušnost, rodinná anamnéza rozvoje inhibitorů a případně konstituce HLA-DR (lidských leukocytárních antigenů DR).
- Mezi faktory související s léčbou patří intenzita expozice, počet dní expozice (ED), léčba dle potřeby, která představuje větší riziko než profylaxe, zejména v kontextu nebezpečných signálů, jako jsou trauma či chirurgický výkon, a mladší věk při prvním podání léčby, představující větší riziko.

Stále není jasné, zda se rizika rozvoje inhibitorů významně liší mezi různými typy přípravků pro substituci FVIII. Rozdíly mezi přípravky v rámci každé třídy FVIII a následně rozdíly v rizicích mezi jednotlivými přípravky jsou biologicky možné. Třída pdFVIII se skládá z přípravků s Von Willebrandovým faktorem (VWF) či bez něj, přičemž přípravky s VWF obsahují různé hladiny VWF. Některé experimentální studie naznačují úlohu VWF při ochraně epitopů FVIII před rozpoznáváním antigen prezentujícími buňkami a tím ve snížení imunogenicity, ale tento názor zůstává zatím v teoretické rovině. Ve třídě rFVIII není VWF přítomen, ale třída rFVIII je významně heterogenní například z důvodu rozdílných použitých výrobních postupů, přičemž během posledních 20 let vytvořila řada výrobců široké spektrum přípravků. Tyto rozdílné výrobní postupy (včetně různých buněčných linií používaných k výrobě přípravků třídy rFVIII) mohou teoreticky vést k různé imunogenitě.

V květnu 2016 bylo v časopise New England Journal of Medicine publikováno otevřené randomizované kontrolované hodnocení zaměřené na zohlednění incidence inhibitorů mezi oběma třídami přípravků (přípravky třídy pdFVIII oproti rFVIII).¹ Toto hodnocení, známé jako studie SIPPET („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers“), bylo provedeno za účelem hodnocení relativního rizika výskytu inhibitorů u pacientů léčených přípravky třídy pdFVIII ve srovnání s třídou rFVIII. Ve studii bylo zjištěno, že u pacientů léčených přípravky třídy rFVIII byl výskyt veškerých inhibitorů o 87 % vyšší než u pacientů léčených přípravky třídy pdFVIII (které obsahovaly VWF) (poměr rizik 1,87; 95% IS 1,17 až 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)

Dne 6. července 2016 zahájil Institut Paula Ehrlicha (Paul-Ehrlich-Institut) v Německu na základě údajů z farmakovigilance postup přezkoumání dle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC, aby zhodnotil možný vliv výsledků studie SIPPET na rozhodnutí o registraci odpovídajících přípravků s FVIII a aby vydal doporučení ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda mají být implementována opatření k minimalizaci rizik. Přezkoumání se zaměřuje na riziko rozvoje inhibitorů u pacientů PUP.

Poté, co byla nedávno publikována studie SIPPET, byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni o zhodnocení možného dopadu výsledků této studie a dalších odpovídajících údajů o bezpečnosti týkajících se rozvoje inhibitorů u pacientů PUP na rozhodnutí o registraci svého přípravku s FVIII, včetně úvahy o opatřeních k minimalizaci rizik.

Vedoucí autoři studie SIPPET byli také přizváni, aby zodpověděli seznam otázek ohledně metod a zjištění studie a aby prezentovali své závěry na plenárním zasedání výboru PRAC v únoru 2017. Výbor PRAC zvážil při svém závěrečném rozhodování i informace předložené vedoucími autory studie SIPPET v průběhu přezkoumání.

Klinická diskuze

Publikované pozorovací studie

Odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci odkazovaly na řadu publikovaných pozorovacích studií (mimo jiné studie CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), které se pokoušely zhodnotit veškeré rozdíly v rizicích rozvoje inhibitorů mezi třídami pdFVIII a rFVIII i rozdíly v rizicích rozvoje inhibitorů mezi přípravky v rámci třídy rFVIII.

Tyto studie poskytly různé výsledky a trpěly omezením pozorovacích studií, zejména případným výběrovým zkreslením. Riziko rozvoje inhibitorů je vícefaktorové (kromě veškerých myšlených rizik specifických pro daný přípravek) a takové studie nebyly vždy schopny shromáždit informace o významných kovariátách a podle toho upravit analýzy; ohledně reziduálního zkreslení tedy nevyhnutelně panuje významná nejistota. Během doby navíc došlo ke změnám ve výrobním procesu jednotlivých přípravků a ke změnám v léčebných režimech mezi centry, proto nejsou odpovídající srovnání mezi přípravky vždy možná. Tyto faktory ztěžují kontrolu takových studií i interpretaci výsledků.

Ve studii CANAL² nebyly nalezeny důkazy o rozdílech mezi třídami včetně přípravků třídy pdFVIII se značným množstvím von Willebrandova faktoru; upravený poměr rizik byl u „klinicky významných“ inhibitorů 0,7 (95% IS 0,4-1,1) a u inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU) 0,8 (95% IS 0,4-1,3).

Ve studii RODIN/Pednet³ také nebyly zjištěny důkazy o rozdílném riziku inhibitorů mezi všemi přípravky třídy pdFVIII a všemi přípravky třídy rFVIII; u „klinicky významných“ inhibitorů byl upravený poměr rizik 0,96 (95% IS 0,62-1,49) a u inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95% IS 0,56-1,61). Ve studii nicméně byly zjištěny důkazy o zvýšeném riziku inhibitorů (všech i inhibitorů s vysokým titrem) u 2. generace přípravků třídy rFVIII s oktokogem alfa (Kogenate FS / Helixate NexGen) ve srovnání s 3. generací přípravků třídy rFVIII s oktokogem alfa (toto pozorování bylo založeno výhradně na údajích pro přípravek Advate).

Podobně jako ve studii RODIN/Pednet bylo i ve studii UKHCDO u přípravků Kogenate FS / Helixate NexGen (2. generace přípravků třídy rFVIII) zjištěno významně zvýšené riziko inhibitorů (všech i inhibitorů s vysokým titrem) ve srovnání s přípravkem Advate (3. generace přípravků třídy rFVIII). Toto pozorování nicméně ztratilo významnost, když byli ze studie vyloučeni pacienti z UK

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>

(také zařazení do studie RODIN/Pednet). Objevily se také důkazy o zvýšeném riziku u přípravku Refacto AF (dalšího přípravku 3. generace rFVIII) oproti přípravku Advate, ale pouze na úrovni rozvoje všech inhibitorů. Podobně jako ve studii UKHCDO nebylo ani ve studii FranceCoag zjištěno statisticky významně zvýšené riziko pro jakékoli přípravky třídy rFVIII oproti přípravku Advate, pokud byli ze studie vyloučeni francouzští pacienti (zařazení také do studie RODIN/Pednet).

Je nutné konstatovat, že již před současným procesem přezkoumání výbor PRAC zvážil důsledky studií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag pro rozhodnutí o registraci pro přípravky s FVIII v rámci EU. V roce 2013 dospěl výbor PRAC k závěru, že zjištění ze studie RODIN/Pednet nebyla dostatečně robustní na podporu závěru, že by přípravky Kogenate FS / Helixate NexGen byly ve srovnání s jinými přípravky spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů faktoru VIII. V roce 2016 výbor PRAC posoudil zjištění z metaanalýzy všech tří studií (studií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag) a znovu dospěl k závěru, že v současnosti dostupné důkazy nepotvrzují, že by přípravky Kogenate Bayer / Helixate NexGen byly u pacientů PUP spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů faktoru VIII ve srovnání s jinými přípravky s rekombinantním faktorem VIII.

Studie sponzorované držiteli rozhodnutí o registraci

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytli analýzu rozvoje inhibitorů s nízkým i vysokým titrem u pacientů PUP se závažnou hemofilií A (FVIII < 1 %) na základě všech klinických hodnocení a pozorovacích studií provedených u svých přípravků a předložili i kritickou diskuzi týkající se omezení těchto studií.

Údaje pocházely z velmi širokého spektra heterogenních studií napříč přípravky a časem. V mnoha těchto případech se jednalo o malé studie, které nebyly specificky navrženy k hodnocení rizika inhibitorů u pacientů PUP se závažnou hemofilií A. Studie měly nejčastěji jedno rameno a neposkytovaly údaje pro provedení komparativní analýzy (buď mezi pdFVIII a rFVIII při srovnání tříd, nebo v rámci třídy rFVIII). Celkové odhady míry výskytu inhibitorů z těchto studií u jednotlivých přípravků nicméně v zásadě odpovídají zjištěním z velkých pozorovacích studií.

Ve větších a významnějších studiích pro přípravky třídy pdFVIII se pozorovaná míra výskytu inhibitorů (často nebylo uváděno, zda se jedná o vysoký či nízký titr) pohybovala od 3,5 do 33 %, přičemž ve většině studií se pohybovala kolem 10–25 %. V mnoha případech bylo nicméně poskytnuto málo informací ohledně metod, populací pacientů a povahy inhibitorů, aby bylo možné hodnotit informace v kontextu novějších publikovaných údajů. U většiny přípravků rFVIII jsou k dispozici novější a významnější údaje z klinických hodnocení u pacientů PUP. Míra výskytu inhibitorů se v těchto studiích pohybuje od 15 do 38 % pro všechny inhibitory a od 9 do 22,6 % pro inhibitory s vysokým titrem, tj. v rozmezí „velmi časté“.

Výbor PRAC vzal také v úvahu průběžné výsledky předložené držiteli rozhodnutí o registraci ze stále probíhajících studií společností CSL (CRD019_5001) a Bayer (Leopold KIDS, 13400, část B).

Výbor PRAC navíc prozkoumal klinická hodnocení a vědeckou literaturu pro *de novo* vzniklé inhibitory u pacientů PTP. Analýza prokázala, že frekvence rozvoje inhibitorů je u pacientů PTP mnohem nižší než u pacientů PUP. Dostupné údaje ukázaly, že v mnoha studiích včetně registru EUHASS (Iorio, A., 2017⁴; Fisher, K., 2015⁵) by měla být frekvence klasifikována jako „méně časté“.

Studie SIPPET

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

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

Studie SIPPET byla otevřená, randomizovaná, multicentrická, nadnárodní hodnocení zkoumající incidenci neutralizačních alopptilátok u pacientů se závažnou vrozenou hemofilií A (plazmatickou koncentrací FVIII < 1 %) užívajících koncentráty buď pdFVIII, nebo rFVIII. Vhodní zařazení pacienti (< 6 let, mužské pohlaví, závažná hemofilie A, bez předchozí léčby jakýmkoli koncentrátem FVIII nebo pouze s minimální léčbou krevními komponentami) pocházeli ze 42 pracovišť. Primárním výstupem hodnoceným ve studii byla incidence všech inhibitorů ($\geq 0,4$ BU/ml) a sekundárním výstupem incidence výskytu inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU/ml).

Inhibitory se rozvinuly u 76 pacientů, z nichž 50 mělo inhibitory s vysokým titrem (≥ 5 BU). Inhibitory se rozvinuly u 29 ze 125 pacientů léčených pdFVIII (20 pacientů mělo inhibitory s vysokým titrem) a u 47 ze 126 pacientů léčených rFVIII (30 pacientů mělo inhibitory s vysokým titrem). Kumulativní incidence všech inhibitorů byla 26,8 % (95% interval spolehlivosti [IS] 18,4 až 35,2) u pdFVIII a 44,5 % (95% IS 34,7 až 54,3) u rFVIII; kumulativní incidence inhibitorů s vysokým titrem byla 18,6 % (95% IS 11,2 až 26,0), respektive 28,4 % (95% IS 19,6 až 37,2). V rámci Coxových regresních modelů pro primární koncový ukazatel všech inhibitorů byl rFVIII spojen s o 87 % vyšší incidencí než pdFVIII (poměr rizik 1,87; 95% IS 1,17 až 2,96). Tato souvislost byla konzistentně pozorována v rámci analýzy více proměnných. U inhibitorů s vysokým titrem byl poměr rizik 1,69 (95% IS 0,96 až 2,98).

Ad hoc svolané setkání odborníků

Výbor PRAC vzal v úvahu názory vyjádřené odborníky na ad hoc svolaném setkání. Skupina odborníků byla toho názoru, že byly zohledněny významné dostupné zdroje údajů. Skupina odborníků nadnesla, že jsou potřeba další údaje, aby bylo možné stanovit, zda mezi různými přípravky s faktorem VIII existují klinicky významné rozdíly ve frekvenci rozvoje inhibitorů, a že tyto údaje by v zásadě měly být shromažďovány odděleně pro jednotlivé přípravky, protože stupeň imunogenicity lze napříč třídami přípravků (tj. rekombinantních a pocházejících z plazmy) pouze obtížně zobecňovat.

Odborníci se také shodli na tom, že stupeň imunogenicity různých přípravků je celkově dostatečně popsán ve změnách v souhrnech údajů o přípravku navrhovaných výborem PRAC, které zdůrazňují klinický význam rozvoje inhibitorů (zejména inhibitorů s nízkým titrem ve srovnání s inhibitory s vysokým titrem), a odsouhlasili frekvence „velmi časté“ pro pacienty PUP a „méně časté“ pro pacienty PTP. Odborníci také navrhli studie, které by mohly dále charakterizovat imunogenní vlastnosti léčivých přípravků s faktorem VIII (např. mechanistické, pozorovací studie).

Diskuse

Výbor PRAC usoudil, že jakožto prospektivní randomizované hodnocení se studie SIPPET vyhnula mnoha omezením pozorovacích studií a studií na bázi registrů, které byly dosud podniknuty za účelem zhodnocení rizika rozvoje inhibitorů u pacientů PUP. Výbor PRAC je nicméně toho názoru, že ohledně zjištění ze studie SIPPET, která předpokládá závěr, že u pacientů PUP léčených přípravky rFVIII existuje vyšší riziko rozvoje inhibitorů než u přípravků pdFVIII studovaných v tomto klinickém hodnocení, panují níže podrobně popsání nejistoty:

- Analýza ze studie SIPPET neumožňuje odvozovat závěry specifické pro jednotlivé přípravky, jelikož se vztahuje pouze k malému počtu určitých přípravků s FVIII. Studie nebyla navržena tak, aby vytvořila dostatečné množství údajů specifických pro jednotlivé přípravky, a tudíž nemá sílu k odvození jakýchkoli závěrů ohledně rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků. Konkrétně pouze 13 pacientů (10 % v rameni FVIII) dostávalo přípravek třídy rFVIII třetí generace. Rozdíly v rizicích mezi přípravky třídy rFVIII nicméně nelze ani přes nedostatečnou robustnost důkazů na podporu rozdílu v rizicích vyloučit, protože se jedná o heterogenní třídu přípravků s rozdílným složením a lékovou formou. Ohledně extrapolace zjištění ze studie SIPPET na celou třídu rFVIII tudíž panuje vysoký

stupeň nejistoty, zejména u nedávno registrovaných přípravků třídy rFVIII, které nebyly do studie SIPPET zahrnuty.

- Studie SIPPET má metodická omezení, přičemž panuje zejména nejistota, zda proces randomizace (velikost bloku 2) nemohl do studie vnést výběrové zkreslení.
- Došlo také k odchylkám od konečného protokolu a plánu statistické analýzy. Obavy statistického typu zahrnují skutečnost, že nebyla publikována žádná předem specifikovaná primární analýza, a skutečnost, že studie byla ukončena předčasně po publikaci studie RODIN, která naznačovala, že přípravek Kogenate FS může být spojen se zvýšeným rizikem tvorby inhibitorů. Tomu sice nebylo možné zabránit, avšak předčasné ukončení otevřeného hodnocení vyvolává otázky ohledně možnosti zkreslení ze strany zkoušejících a nadhodnocení pravděpodobnosti detekce účinku, který není přítomen.
- Léčebné režimy v EU jsou odlišné od léčebných režimů ve studii SIPPET. Význam pro klinickou praxi v EU (a tedy pro přípravky podléhající tomuto postupu) je proto pochybný. Není jisté, zda je zjištění ze studie SIPPET možné extrapolovat na riziko inhibitorů u pacientů PUP v současné klinické praxi v EU, protože léčebná modalita i intenzita léčby byly navrženy jako rizikové faktory rozvoje inhibitorů již v předchozích studiích. Důležité je, že souhrny údajů o přípravcích v rámci EU nezahrnují modifikovanou profylaxi (tak, jak byla definována ve studii SIPPET) jako schválený dávkovací režim a že není jasný vliv zjevné nerovnováhy mezi nespecifikovanými dalšími kombinacemi léčebných modalit na zjištění ze studie SIPPET. Zůstává tedy nejasné, zda by stejné rozdíly v riziku rozvoje inhibitorů, jaké byly pozorované ve studii SIPPET, byly zjevné u populací pacientů léčených v rámci rutinní péče v jiných zemích, kde je modalita léčby (tj. primární profylaxe) odlišná od modality ve studii. Další body v rámci objasnění poskytnutého autory studie SIPPET tuto nejistotu plně neeliminují.

Po zvážení výše uvedených výsledků ze studie SIPPET, publikované literatury a všech informací předložených držiteli rozhodnutí o registraci i názorů vyjádřených odborníky na jejich *ad hoc* svolaném setkání dospěl výbor PRAC k závěru, že:

- Rozvoj inhibitorů je identifikované riziko jak u přípravků třídy pdFVIII, tak u přípravků třídy rFVIII. Ačkoli v klinických studiích u některých jednotlivých přípravků byl zjištěn omezený počet případů rozvoje inhibitorů, jednalo se spíše o malé studie s metodickými omezeními nebo o studie, které nebyly vhodným způsobem navrženy k hodnocení tohoto rizika.
- Přípravky s FVIII jsou heterogenní a nelze tedy vyloučit možnost různé míry výskytu rozvoje inhibitorů mezi jednotlivými přípravky.
- V jednotlivých studiích bylo zjištěno široké rozmezí rozvoje inhibitorů mezi přípravky, ale přímé srovnání výsledků studií je na základě rozdílnosti metod studií a populací pacientů v čase sporné.
- Studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky (včetně nedávno registrovaných přípravků), které nebyly v takových studiích zahrnuty.
- Konečně výbor PRAC konstatoval, že většina dosud provedených studií hodnotících rozdíly v riziku rozvoje inhibitorů mezi třídami přípravků s FVIII trpí řadou potenciálních metodických omezení a na základě zvažovaných dostupných údajů neexistují jasné a konzistentní důkazy naznačující rozdíly relativního rizika mezi různými třídami přípravků s FVIII. Specificky zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci nestačí na

potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti doporučil výbor PRAC následující aktualizaci bodů 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku i bodů 2 a 4 příbalové informace pro přípravky s FVIII indikované k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným deficitem faktoru VIII):

- Bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku by měl být pozměněn tak, aby zahrnoval upozornění na klinický význam monitorování rozvoje inhibitorů FVIII u pacientů (zejména upozornění ohledně klinických následků inhibitorů s nízkým titrem oproti inhibitorům s vysokým titrem).
- Ohledně bodů 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku výbor PRAC konstatoval, že u několika přípravků s FVIII jsou v současnosti zařazeny odkazy na údaje z výsledků studií, které neumožňují definitivní závěry ohledně rizika vzniku inhibitorů u jednotlivých přípravků. Jelikož důkazy naznačují, že veškeré přípravky s lidským FVIII sebou nesou riziko rozvoje inhibitorů, měla by tato tvrzení být odstraněna. Dostupné údaje dokládají frekvenci rozvoje inhibitorů FVIII jako „velmi častou“ pro pacienty PUP a „méně častou“ pro pacienty PTF, výbor PRAC proto doporučuje, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v souhrnech údajů o přípravku, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickým pro daný přípravek. Pro výrobky, u kterých bod 4.2 obsahuje následující tvrzení pro pacienty PUP: „<Dosud neléčení pacienti. Bezpečnost a účinnost přípravku {(smyšlený) název} u dosud neléčených pacientů nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. >“, výše uvedená frekvence pro pacienty PUP by neměla být implementována. Co se týče bodu 5.1, veškeré odkazy na studie zkoumající rozvoj inhibitorů u pacientů PUP a PTF by měly být odstraněny do doby, než budou provedeny studie v souladu s plánem pediatrického výzkumu (Paediatric Investigation Plan) nebo než studie neposkytnou robustní důkazy o frekvenci inhibitorů, která bude u pacientů PUP nižší než „velmi časté“ nebo která bude u pacientů PTF odlišná od „méně časté“ (jak je uvedeno v přílohách AR výboru PRAC).

Po zhodnocení veškerých odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci pro susoktokog alfa (Obizur) je výbor PRAC toho názoru, že výsledek tohoto postupu přezkoumání podle článku 31 se na tento přípravek nevztahuje vzhledem k indikaci přípravku Obizur (získané hemofilii A z důvodu inhibičních protilátek proti endogennímu faktoru VIII) a vzhledem k odlišné cílové populaci.

Poměr přínosů a rizik

Na základě současných dostupných údajů ze studie SIPPET i údajů z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých do odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci i názorů vyjádřených odborníky na *ad hoc* svolaném setkání výbor PRAC souhlasil s názorem, že současné důkazy neposkytují jasné a konzistentní známky statisticky a klinicky významných rozdílů v riziku inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII. Nelze odvodit žádné závěry o jakékoli roli VWF v ochraně proti rozvoji inhibitorů.

To vzhledem k heterogenosti přípravků nevylučuje spojení jednotlivých přípravků se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů v probíhajících nebo budoucích studiích u pacientů PUP.

V jednotlivých studiích bylo u pacientů PUP zjištěno široké rozmezí frekvencí inhibitorů napříč přípravky a studie SIPPET nebyla navržena tak, aby rozlišovala mezi jednotlivými přípravky v každé třídě. Vzhledem k velmi rozdílným metodám ve studiích, vzhledem k tomu, že během času byly sledovány rozdílné populace pacientů a vzhledem k nekonzistentním zjištěním napříč studiemi výbor PRAC shledal, že celkové důkazy nepodporují závěr, že by léčivé přípravky s rekombinantním faktorem VIII jako třída představovaly vyšší riziko rozvoje inhibitorů než třída přípravků pocházejících z plazmy.

Výbor PRAC kromě toho konstatoval, že několik přípravků s FVIII v současnosti zahrnuje ve svých informacích o přípravku odkaz na údaje z výsledků studií, které neumožňují odvodit definitivní závěr ohledně rizika inhibitorů u jednotlivých přípravků. Jelikož důkazy naznačují, že všechny přípravky obsahující lidský FVIII nesou riziko rozvoje inhibitorů, s frekvencí „velmi časté“ u pacientů PUP a „méně časté“ u pacientů PTP, doporučil výbor PRAC, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v souhrnech údajů o přípravku, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek.

Ve světle výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků s faktorem VIII indikovaných k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilii A (vrozeným deficitem faktoru VIII) zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku (bod 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku).

Postup přezkoumání

Po přijetí doporučení výboru PRAC během jeho zasedání v květnu 2017 držitel rozhodnutí o registraci LFB Biomedicaments vyjádřil nesouhlas s původním doporučením výboru PRAC.

Vzhledem k podrobným odůvodněním předloženým držitelem rozhodnutí o registraci výbor PRAC znovu posoudil dostupné údaje v rámci opětovného přezkoumání.

Diskuze výboru PRAC týkající se důvodů pro opětovné přezkoumání

Studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky (včetně nedávno registrovaných přípravků), které nebyly v takových studiích zahrnuty. Zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII.

Celkově trvá výbor PRAC na svém závěru, že v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku by pro přípravky s FVIII měly být uvedeny standardizované informace o frekvenci u pacientů PUP a PTP, a to do doby, než bude pro specifický léčivý přípravek robustními klinickými studiemi, jejichž výsledky budou shrnuty v bodě 5.1, prokázáno jiné rozmezí frekvencí.

Konzultace s odborníky

Výbor PRAC konzultoval některé dílčí aspekty podrobného odůvodnění předloženého společností LFB Biomedicaments s ad hoc svolanou skupinou odborníků.

Skupina odborníků celkově podpořila výchozí závěry výboru PRAC a vyjádřila souhlas s tím, že navrhované informace o přípravku poskytují dostatečnou úroveň informací vhodnou pro sdělení rizika rozvoje inhibitorů předepisujícím lékařům a pacientům. Nebyla doporučena žádná další sdělení ohledně rizikových faktorů rozvoje inhibitorů kromě informací o přípravku ani žádná další opatření pro minimalizaci rizik.

Skupina také souhlasila s tím, aby do souhrnu údajů o přípravku nebyly pro každý přípravek zařazovány specifické údaje o frekvenci rozvoje inhibitorů, protože dostupné studie nemají dostatečnou sílu k odvození přesných závěrů ohledně absolutní frekvence pro každý přípravek nebo ohledně relativní frekvence rozvoje inhibitorů mezi přípravky.

Odborníci zdůraznili, že by měla být podporována spolupráce mezi akademickým světem, průmyslem i regulačními orgány s cílem shromáždit sjednocené údaje prostřednictvím registrů.

Závěry výboru PRAC

Závěrem lze říci, že po výchozím hodnocení i postupu opakovaného přezkoumání trvá výbor PRAC na svém závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor VIII pocházející z lidské plazmy nebo rekombinantní koagulační faktor VIII zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku (bod 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku).

Výbor PRAC dne 1. září 2017 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno výborem CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z údajů poskytnutých v rámci farmakovigilance pro léčivé přípravky obsahující z lidské plazmy pocházející nebo rekombinantní koagulační faktor VIII (viz příloha I a příloha A),
- výbor PRAC posoudil celkové údaje předložené s ohledem na riziko rozvoje inhibitorů u tříd přípravků s rekombinantním FVIII a s FVIII pocházejícím z plazmy u dosud neléčených pacientů (PUP). Tyto údaje zahrnují publikovanou literaturu (studie SIPPET)⁶, údaje vytvořené v rámci jednotlivých klinických hodnocení a řadě pozorovacích studií předložených držiteli rozhodnutí o registraci včetně údajů vytvořených v rámci velkých multicentrických kohortových studií, údajů předložených vnitrostátními odpovědnými orgány členských států EU i odpovědi poskytnuté autory studie SIPPET. Výbor PRAC také zvážil odůvodnění předložené společností LFB Biomedicaments jako základ pro požadavek na přezkoumání doporučení výboru PRAC a názory dvou setkání odborníků pořádaných 22. února a 3. srpna 2017,
- výbor PRAC konstatoval, že studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky, které nebyly v takových studiích zahrnuty,
- výbor PRAC vzal také v úvahu, že dosud provedené studie trpí řadou metodických omezení, a naopak na základě dostupných údajů neexistují jasné a konzistentní důkazy, které by naznačovaly rozdíly v relativních rizicích mezi třídami přípravků s FVIII. Specificky zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII. To vzhledem k heterogenosti přípravků nevylučuje spojení jednotlivých přípravků se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů v probíhajících nebo budoucích studiích u pacientů PUP,

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

- výbor PRAC konstatoval, že účinnost i bezpečnost přípravků s FVIII, jak jsou indikovány k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A, byla prokázána. Na základě dostupných údajů výbor PRAC usoudil, že u přípravků s FVIII je nutná aktualizace souhrnu údajů o přípravku: bod 4.4 by měl být pozměněn tak, aby zahrnoval upozornění na klinický význam monitorování rozvoje inhibitorů faktoru VIII u pacientů. Ohledně bodů 4.8 a 5.1 výbor PRAC konstatoval, že u několika přípravků s FVIII jsou v současnosti zařazeny odkazy na údaje z výsledků studií, které neumožňují definitivní závěry ohledně rizika vzniku inhibitorů u jednotlivých přípravků. Výsledky klinických studií, které nebyly dostatečně robustní (např. trpěly metodickými omezeními) by neměly být v informacích o přípravku pro přípravky s FVIII uváděny. Výbor PRAC doporučil odpovídající změny informací o přípravku. Kromě toho, jelikož důkazy naznačují, že všechny přípravky obsahující lidský FVIII nesou riziko rozvoje inhibitorů, s frekvencí „velmi časté“ u pacientů PUP a „méně časté“ u pacientů PTP, doporučil výbor PRAC, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v informacích o přípravku pro tyto přípravky, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor FVIII pocházející z lidské plazmy nebo rekombinantní koagulační faktor VIII zůstává pozitivní, a doporučil úpravu podmínek rozhodnutí o registraci.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.