

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250/500/1 000/2 000/3 000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa).

Ihmisen hyytymistekijä VIII on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla (rDNA) hamsterinpoikasen munuaissoluissa, joissa on ihmisen hyytymistekijä VIII:n valmistusta ohjaava geeni.

- Yksi ml Helixate NexGen 250 IU -valmistetta sisältää noin 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Helixate NexGen 500 IU -valmistetta sisältää noin 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (1 000 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (2 000 IU / 5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta sisältää noin 600 IU (3 000 IU / 5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä yksivaiheista hyytymismäärittystä FDA Mega -standardin suhteen, joka oli kalibroitu kansainvälisinä yksiköinä (IU) WHO standardin suhteen. Helixate NexGen -valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4 000 IU/mg proteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kuiva valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä jauhe tai jauhepuriste.

Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla.

Valmiste ei sisällä von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII -aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemukseräiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

- I. Tarvittava annos (IU) = paino (kg) × haluttu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) × 0,5
- II. Odotettu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) = $\frac{2 \times \text{annos (IU)}}{\text{paino (kg)}}$

Korvaushoidon annos, antotiheys ja kesto on sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (siihen vaikuttavat potilaan paino, hemofilian vaikeusaste, vuodon sijainti ja runsaus, vasta-aineiden (inhibiittorien) olemassaolo ja haluttu tekijä VIII -taso).

Annostaulukossa on esitetty ohjeelliset veren hyytymistekijä VIII:n minimitasot. Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea näissä vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana:

Taulukko 1: Ohjeita annostukseen vuotoepisodioiden aikana ja leikkauksissa

Vuodon voimakkuus/Kirurginen toimenpide	Tarvittava Tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisoodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko vuoto nivelonteloon, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot (kuten kallonsisäinen vuoto, nielun vuoto ja vaikea vatsaontelon vuoto)	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
Leikkaus		
<i>Pieni</i> kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	a) Bolusinfusiona Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla. b) Jatkuvana infusiona Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta lisätään ennen leikkausta boluksena aloitettavalla infuusiolla, jonka jälkeen hoitoa jatketaan heti jatkuvalla infuusiolla (IU/kg/h) vähintään 7 vuorokauden ajan, jolloin infuusiota säädetään potilaan vuorokausipuhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Käytettävä annos ja antotiheys tulee aina sovittaa yksilöllisesti kliinisen tehon mukaan. Tietyissä olosuhteissa saatetaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannokseksi.

Hoidon aikana suositellaan asianmukaista tekijä VIII -pitoisuuksien määrittämistä annettavan annoksen ja infuusioiden antotiheyden määrittämiseksi. Erityisesti suurten leikkaustoimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon täsmällinen seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja pitoisuudet ovat eri yksilöillä erilaisia.

Jatkuva infuusio

Puhdistuma voidaan saada infuusion aloitusnopeuden laskemiseksi määrittämällä hajoamiskäyrä ennen leikkausta tai aloittamalla hoito keskivertoväestölle tarkoitettulla antonopeudella (3,0–3,5 ml/h/kg) ja muuttamalla nopeutta tarpeen mukaan.

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/h/kg) × hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus (IU/ml).

Jatkuvan infuusion säilyvyys, kliininen säilyvyys ja säilyvyys *in vitro* on osoitettu käyttämällä mukana kuljetettavia pumppuja, joissa on PVC-säiliö. Helixate NexGen sisältää apuaineena pienen määrän polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylidikloridista (PVC) valmistetuista materiaaleista. Tämä on syytä ottaa huomioon jatkuvan infuusion yhteydessä.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Helixate NexGen -valmisteen tavallinen annos on 20-40 IU painokiloa kohti 2-3 päivän välein.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Helixate NexGen -valmisteen turvallisuus ja teho kaikenikäisten lasten hoidossa on varmistettu. Tietoa on saatu kliinisistä tutkimuksista 61:n alle 6-vuotiaan lapsen hoidosta ja ei-interventionaalisista tutkimuksista kaikenikäisillä lapsilla.

Potilaat, joilla on tekijä VIII inhibiittoreita (vasta-aineita)

Potilaita tulee seurata tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman tekijä VIII -aktiivisuutta ei saavuteta, tai jos vuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on määritettävä tekijä VIII:n inhibiittoritaso. Jos inhibiittoria on alle 10 BU/ml (Bethesda-yksikköä), rekombinantti hyytymistekijä VIII:n lisäannos voi neutraloida inhibiittorin ja mahdollistaa kliinisesti tehokkaan Helixate NexGen -hoidon jatkamisen. Inhibiittorin esiintyessä tarvittavat annokset kuitenkin vaihtelevat ja ne on sovittava kliinisen vasteen ja plasman tekijä VIII -aktiivisuuden seurannan perusteella. Jos potilaan inhibiittoripitoisuus on yli 10 BU tai anamnestisesti vaste on voimakas, tulisi harkita (aktivoitun) protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin aktivoitun tekijä VII (rFVIIa) -valmisteen käyttöä. Tällaisten potilaiden hoito kuuluu aina lääkärille, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta.

Antotapa

Laskimoon

Helixate NexGen injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Jatkuva infuusio

Helixate NexGen voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus on laskettava puhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Esimerkiksi: 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka puhdistuma on 3 ml/h/kg, infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 IU/h/kg, jotta saavutetaan hyytymistekijä VIII:n 100 %:n pitoisuus. Antonopeuden (ml/tunnissa) laskeminen: infuusionopeus (IU/h/kg) x paino kilogrammoina/liuoksen pitoisuus (IU/ml).

Taulukko 2: Esimerkki jatkuvan infuusionopeuden laskemiseksi ensimmäisen bolusinjektion jälkeen

	Plasman hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus	Infuusio- nopeus IU/h/kg	Infuusionopeus 75 kg:n painoiselle potilaalle ml/h		
Puhdistuma: 3 ml/h/kg			rFVIII-liuoksen pitoisuus 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

Voimakkaan verenvuodon aikana esiintyvän nopeutuneen puhdistuman yhteydessä tai kirurgisen toimenpiteen aikana tapahtuvan laajan kudოსvaurion yhteydessä voidaan tarvita suurempaa infuusionopeutta.

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen, puhdistuma tulee laskea uudelleen joka päivä mitatulla FVIII pitoisuudella ja infuusionopeudella seuraavan yhtälön avulla:

Puhdistuma = infuusionopeus/hyytymistekijä VIII:n todellinen pitoisuus.

Jatkuvassa infuusiossa infuusiopussit tulee vaihtaa 24 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Helixate NexGen -valmisteella. Valmiste sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä sekä muiden ihmisproteiinien, kuin tekijän VIII, jäämiä (ks. kohta 5.1).

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli 100

altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteen vaihdon jälkeen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu ohimenevästi alhaisen titterin inhibiittoreita tai jos inhibiittorien titteri pysyy johdonmukaisesti alhaisena verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkkeiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Jatkuva infuusio

Jatkuvan infuusion käyttöä leikkausten yhteydessä selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisesti laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Natrium-pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa ja seurata kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Helixate NexGen -valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luettelut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Helixate NexGen -valmisteella ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Helixate NexGen -valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Raskaus ja imetys

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta Helixate NexGen -valmisteen käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Sen vuoksi Helixate NexGen -valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helixate NexGen -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rekombinantti tekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyys- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys), jotka voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Etenkin ihoon liittyvät oireet voivat olla yleisiä, mutta etenemistä vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien) pidetään harvinaisena.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten Helixate NexGen. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi).

Yleisyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen /tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio (PUP)*		Tekijä VIII:n inhibitio (PTP)*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusio-paikan reaktiot		Infuusioon liittyvä kuumereaktio	
Immuunijärjestelmä		Ihoon liittyvät yliherkkyysoireet (kutina, nokkosihottuma ja ihottuma)		Systeemiset yliherkkyysoireet (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, pahoinvointi, poikkeava verenpaine ja huimaus)	
Hermosto					Makuhäiriö (Dysgeusia)

* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja voimakkuuden odotetaan olevan lapsilla sama kuin kaikissa väestöryhmissä paitsi inhibiittorien muodostumisen osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostustapauksista ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02B D02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina

kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT) on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden määrittämisessä käytetty *in vitro* -menetelmä. APTT on pidentynyt kaikilla hemofiliapotilailla. APTT:n on todettu normalisoituvan samalla tavoin Helixate NexGen -valmisteen ja plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII -konsentraatin annon jälkeen.

Jatkuva infuusio

Kliinisessä lääketutkimuksessa osoitettiin hemofilia A:ta sairastavilla aikuispotilailla, joille tehtiin suuri leikkaus, että Helixate NexGen soveltuu annettavaksi jatkuvana infusiona leikkausten yhteydessä (ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen). Tässä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisten laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Tutkimusten aikana potilaille ei kehittynyt kliinisesti merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteen sisältämille hyvin pienille määriille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisten reaktioiden mahdollisuutta valmisteen aineosille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois tiettyjen altistuttujen potilaiden osalta. (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

Siedätyshoito (immuunitoleranssihoito)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilailta, joille on kehittynyt inhibiittoreita FVIII:lle. Retrospektiivinen tarkastelu tehtiin 40 potilaalla, ja 39 potilasta otettiin mukaan prospektiiviseen tutkijalähtöiseen kliiniseen tutkimukseen. Tiedot osoittavat, että Helixate NexGen -valmistetta on käytetty siedätyshoidon antamiseen. Kun immuunitoleranssi on saavutettu, verenvuotoja on pystytty jälleen estämään tai kontrolloimaan Helixate NexGen -valmisteella, ja potilas on pystynyt taas jatkamaan estohoitoa ylläpitohoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikkien kirjattujen *in vivo* toipumisien analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että keskimääräinen pitoisuuden nousu oli 2 % per yksi IU/kg Helixate NexGen -valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu.

Jakautuminen ja eliminaatio

Helixate NexGen -valmisteen annon jälkeen hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti (kaksitilamallin mukaisesti) ja sen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Tämä on samanlaista kuin plasmasta eristetyllä tekijä VIII:lla, jonka puoliintumisaika on keskimäärin noin 13 tuntia. Bolusinfusiona annettavan Helixate NexGen -valmisteen muut farmakokineettiset parametrit ovat: keskimääräinen MRT 0 - 48 on noin 22 tuntia ja puhdistuma noin 160 ml/h. Suuressa leikkauksessa olleiden ja jatkuvaa infuusiohoitoa saaneiden 14 aikuispotilaan keskimääräinen puhdistuma oli hoidon alussa 188 ml/h, mikä vastaa nopeutta 3,0 ml/h/kg (vaihteluväli 1,6–4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkituilla koe-eläimillä (hiiri, rotta, kani ja koira) ei todettu akuutteja tai subakuutteja Helixate NexGen -valmisteesta johtuvia toksisia vaikutuksia edes käytettäessä suositeltuja terapeuttisia annoksia moninkertaisesti suurempia annoksia (suhteutettuna painoon).

Oktokogialfalla ei ole tehty erityisiä toksisuustutkimuksia toistuvalla annolla (lisääntymistoksisuus, krooninen toksisuus tai karsinogeenisuus) kaikilla nisäkäslajeilla esiintyvän heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan immuunivasteen vuoksi.

Helixate NexGen -valmisteen mutageenista potentiaalia ei ole tutkittu, koska mutageenisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo* Helixate NexGen -valmisteen edeltäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Glysiini
Natriumkloridi
Kalsiumkloridi
Histidiini
Polysorbaatti 80
Sakkarosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain mukana olevia antolaitteita saa käyttää, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on kuitenkin *in vitro* -kokeissa osoitettu 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa jatkuvaan infuusioon tarkoitetuissa PVC-pusseissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on *in vitro* -kokeissa osoitettu 3 tuntia.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Helixate NexGen -pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa halogenobutylikumitulppa ja alumiinisuoja), sisältää injektiokuiva-aineen
- yhden injektiopullon liuotinta (6 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinisuoja)
- lisäksi pakkaus, jossa on:
 - 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 injektioikänyyli-/letkuvälineistö
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä desinfektiopyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helixate NexGen -valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

Helixate NexGen injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (2,5 ml (250 IU:n, 500 IU:n ja 1 000 IU:n valmisteet) tai 5 ml (2 000 IU:n ja 3 000 IU:n valmisteet) injektioneesteisiin käytettävää vettä) steriiliin Mix2Vial-siirtolaitteen avulla. Valmiste on valmisteltava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä välinettä.

Pulloa sekoitetaan pyörivällä liikkeellä varovasti, kunnes kaikki jauhe on liennut. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Helixate NexGen -valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Valmis liuos vedetään pakkauksessa olevan Mix2Vial-siirtolaitteen läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun (molemmat pakkauksessa). Helixate NexGen on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa toimitettuja välineitä käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään käyttämällä Mix2Vial-adapteria.

Vain kerta-annoksena annettavaksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Helixate NexGen 250 IU sisältää (250 IU / 2,5 ml) = 100 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.
Helixate NexGen 500 IU sisältää (500 IU / 2,5 ml) = 200 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.
Helixate NexGen 1000 IU sisältää (1 000 IU / 2,5 ml) = 400 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.
Helixate NexGen 2000 IU sisältää (2 000 IU / 5 ml) = 400 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.
Helixate NexGen 3000 IU sisältää (3 000 IU / 5 ml) = 600 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
1 injektiopullo, jossa 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Vain kerta-annoksena annettavaksi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty huoneenlämmössä):.....

Älä käytä tämän päiväyksen jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25°C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen. Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU oktokogialfaa (pitoisuus 100 IU/ml valmiissa liuoksessa).
500 IU oktokogialfaa (pitoisuus 200 IU/ml valmiissa liuoksessa).
1000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).
2000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).
3000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 600 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen Helixate NexGen -liuoksen valmistusta. Käytä koko liuotinmäärä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml [vahvuuksien 250/500/1000 IU käyttövalmiiksi saattamisen]

5 ml [vahvuuksien 2000/3000 IU käyttövalmiiksi saattamiseen]

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Helixate NexGen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen -valmistetta
3. Miten Helixate NexGen -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Helixate NexGen -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Helixate NexGen on ja mihin sitä käytetään

Helixate NexGen sisältää vaikuttavana aineena rekombinantti ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogialfa).

Helixate NexGen -valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille. Tämä valmiste ei sisällä ns. von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Injektiopullo sisältää kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää jauhetta tai jauhepuristeen. Lisäksi se sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä valmisteen käyttövalmiiksi saattamista varten.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen -valmistetta

Älä käytä Helixate NexGen -valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa*).
 - jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaiselle.
- Jos olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Helixate NexGen -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Helixate NexGen -valmisteen suhteen ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos:

- tunnet ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta, pahoinvointia, heikotusta tai huimausta seistessä, olet voinut saada harvinaisen ja vakavan äkillisen allergisen reaktion (ns. anafylaktinen reaktio) tästä lääkkeestä. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- tämän lääkevalmisteen käyttö ei pidä verenvuotoja hallinnassa tavallisella annoksellasi. Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII -lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa Helixate NexGen -hoidon avulla.
- sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja vaihdat käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski.
- Helixate NexGen -valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatettrin asettamista. Sinulla saattaa olla keskuslaskimokateetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Lääkäri saattaa tehdä kokeita varmistaakseen, että nykyisellä lääkeannoksella saavutetaan riittävä hyytymistekijä VIII -taso.

Muut lääkevalmisteet ja Helixate NexGen

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tunneta. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Lapset ja nuoret

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat kaikenikäisiä potilaita, niin aikuisia kuin lapsiakin.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Helixate NexGen -valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen tai käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole kokemusta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy sen vuoksi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Helixate NexGen ei todennäköisesti vaikuta nais- tai miespotilaiden hedelmällisyyteen, koska sen vaikuttava aine esiintyy luontaisesti elimistössä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

Helixate NexGen sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo, joten sen katsotaan olevan olennaisesti natriumiton.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Helixate NexGen -valmistetta, kirjaat valmisteen nimen ja eränumeron.

3. Miten Helixate NexGen -valmistetta käytetään

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Vuodon hoitaminen

Lääkäri laskee tämän lääkkeen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi. Lääkäriin tulee aina tarkistaa annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Helixate NexGen -valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten:

- painostasi
- verenvuototautisi vaikeudesta
- siitä, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on
- siitä, onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta
- tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Helixate NexGen -valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo 2 - 3 päivän välein annettuna. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Käyttö lapsille ja nuorille

Helixate NexGen -valmistetta voidaan käyttää kaikenikäisille lapsille.

Jos vuoto ei ole hallinnassa

Jos tavoiteltua hyytymistekijä VIII -tasoa veressäsi ei pystytä saamaan aikaan tai jos vuodot eivät pysy hallinnassa näennäisesti riittävien annosten jälkeen, sinulle on voinut muodostua tekijä VIII:n vasta-aineita. Kokeneen lääkärin tulee tutkia tämä.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääkevalmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen tätä lääkevalmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita lisälääkkeen antamista sinulle, esim. hyytymistekijä VIIa -valmisteen tai (aktivoituneen) protrombiinikompleksivalmisteen käyttöä. Nämä hoidot tulee määrätä hemofilia A -potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta. Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen. Älä itse lisää tämän lääkevalmisteen annosta kysymättä asiaa ensin lääkäriltä.

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääkevalmistetta käytetään.

Yleensä Helixate NexGen -korvaushoito on elinikäistä.

Miten Helixate NexGen annetaan

Tämä lääke on tarkoitettu annettavasi injektiona laskimoon 2–5 minuutin aikana riippuen annettavasta kokonaismäärästä ja siten, ettei se tunnu epämukavalta. Valmistetta tulee käyttää kolmen tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

Miten Helixate NexGen valmistellaan käyttövalmiiksi

Käytä ainoastaan tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia tarvikkeita. Jos näitä välineitä ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Valmiste **suodatetaan** Mix2Vial-adapterin avulla.

Tätä lääkettä **ei** saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuoksia, joissa on näkyviä hiukkasia tai jotka ovat sameita. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä **tämän pakkausselosteen lopussa annettuja tarkkoja ohjeita valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen.**

Jos käytät enemmän Helixate NexGen -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyytymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Helixate NexGen -valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Helixate NexGen -valmistetta

- Ota välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Helixate NexGen -valmisteen käytön

Älä lopeta Helixate NexGen -valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **yliherkkyysoireet** tai anafylaktinen sokki (harvinainen haittavaikutus). Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteys lääkäriin.**

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (yli yhdellä potilaalla 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä)

- ihottuma/kutiava ihottuma
- paikallinen reaktio kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. polttava tunne, ohimenevä punoitus).

Harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta)

- yliherkkyysoireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio (joita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, angioedeema, vilunväristykset, punastuminen, päänsärky, horrostila (letargia), hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), pistely tai anafylaktinen sokki, esim. ahdistava tunne rinnassa, yleinen huonovointisuus, huimaus ja pahoinvointi sekä verenpaineen lasku, joka ilmenee seistessä pyörryttävänä tunteena)
- kuume.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- makuhäiriö (dysgeusia).

Jos huomaat jotain seuraavista oireista injektion/infuusion aikana:

- ahdistava tunne rinnassa/huonovointisuus
- huimaus
- lievä verenpaineen lasku (ilmenee pyörryttävänä tunteena seistessä)
- pahoinvointi

voivat ne olla varhaisia merkkejä yliherkyydestä ja ne voivat edeltää anafylaktista reaktiota (vaikea allerginen reaktio).

Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä, injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteyttä lääkäriin.**

Yliherkkyysreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei ole kehittynyt hoidon kannalta merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteen sisältämille hyvin pienille määriille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisen reaktion mahdollisuutta tämän lääkevalmisteen sisältäville aineille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei voida täysin poissulkea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Helixate NexGen -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sinä voit säilyttää tätä lääkevalmistettä huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana yhden ajanjakson ajan enintään 12 kuukautta. Tässä tapauksessa lääkkeen viimeinen käyttöpäivä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä olevana viimeisenä käyttöpäivänä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä **ei tule** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Helixate NexGen sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen veren hyytymistekijä VIII (oktokogialfa), joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla. Jokainen Helixate NexGen -injektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU oktokogialfaa.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi (*ks. kohdan 2 loppu*).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Helixate NexGen -valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa tätä lääkevalmistettä sisältävässä pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV

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

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43-(0)1-80101-2463

Polska

CSL Behring sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.

Tel: +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.

Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

CSL Behring UK Limited

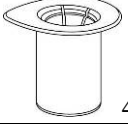
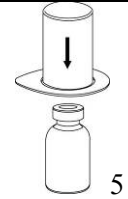
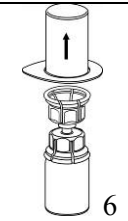



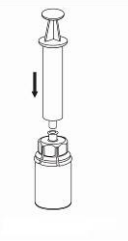
Tel: +44(0)1444 447405

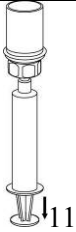

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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

Tarkat ohjeet Helixate NexGen -valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen Mix2Vial-adapterin avulla:

1. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.	
2. Lämmitä sekä avaamaton injektiopullo että ruisku käsissäsi miellyttävän lämpöiseksi (ei yli 37 °C).	
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että irti napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä injektiokuiva-ainepullosta että liuotinpullosta ja että kumitulpat on käsitelty antiseptisellä liuoksella ja ne ovat ehtineet kuivua.	
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. Älä poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!	
5. Aseta liuotinpullo tasaiselle puhtaalle alustalle ja ota pullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial-laite läpipainopakkauksineen ja työnnä sinisen adapterin päässä oleva neula kohtisuoraan liuotinpullon tulpan läpi.	
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä reunoista kiinni ja vetämällä kohtisuorasti ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.	
7. Aseta injektiokuiva-ainepullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvän adapterin päässä oleva neula kohtisuoraan injektiokuiva-ainepullon tulpan läpi. Liuotin valuu automaattisesti injektiokuiva-ainepulloon.	
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial-laitteen injektiokuiva-ainepullon puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän ja irrota pullo toisistaan varovasti kiertämällä vastapäivään. Hävitä liuotinpullo, jossa on kiinni Mix2Vial-laitteen sininen adapteri.	
9. Pyörittele varovasti injektiokuiva-ainepulloa, jossa on kiinni läpinäkyvä adapteri, varmistaaksesi, että kuiva-aine liukenee täysin. Älä ravista. Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia.	
10. Vedä ilmaa tyhjään steriiliin ruiskuun. Pidä injektiokuiva-ainepullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteen Luer Lock-osaan kiertämällä myötäpäivään. Ruiskuta ilma injektiokuiva-ainepulloon.	

<p>11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>	
<p>12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta kiertämällä vastapäivään. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.</p>	
<p>13. Laita puristusside paikalleen.</p>	
<p>14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.</p>	
<p>15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektiokanyyli paikalleen laastarilla.</p>	
<p>16. Anna veren valua takaisin injektiokanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.</p>	
<p>17. Poista puristusside.</p>	
<p>18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).</p>	
<p>19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuksella.</p>	
<p>20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektiokanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa vasten käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopulta pieni painesideinjektiokohtaan ja tarvittaessa laastari.</p>	

Liite IV

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Synnynäisen hemofilian hoito perustuu tällä hetkellä profylaktiseen tai tarpeen mukaiseen hyytymistekijä VIII (FVIII) -korvaushoitoon. FVIII-korvaushoito voidaan yleisesti luokitella kahteen laajaan valmisteluokkaan: plasmaperäiset (pdFVIII) ja rekombinanttitekniikalla tuotetut (rFVIII) FVIII-valmisteet. Useilla yksittäisillä pdFVIII- ja rFVIII-valmisteilla on myyntilupa Euroopan unionissa.

FVIII-hoidon vakava komplikaatio on FVIII-aktiivisuutta neutraloivien IgG-allovesta-aineiden (inhibiittorien) esiintyminen, mikä aiheuttaa verenvuodon hallitsemattomuutta. Potilaat, joille on muodostunut inhibiittoreja, tarvitsevat huolellista yksilöllistä hoitoa, ja he voivat olla resistenttejä hoidolle.

Sekä pdFVIII- että rFVIII-hoito voivat johtaa inhibiittorien muodostumiseen (Nijmegen-modifioidulla Bethesda-menetelmällä mitattuna; "matalan titterin" inhibiittorin määritelmänä on $\geq 0,6$ Bethesda-yksikköä (BU) ja "korkean titterin" inhibiittorin > 5 BU).

Inhibiittoreja kehittyi useimmiten hoidon ensimmäisen 50 altistuspäivän aikana sellaisille FVIII-valmisteita saaville A-hemofilia-potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu (previously-untreated patients, PUP) tai joiden hoito on ollut vähäistä (minimally treated patients, MTP). Inhibiittorien muodostuminen on epätodennäköisempää aiemmin hoidetuilla potilailla (previously-treated patients PTP).

Tunnetut riskitekijät inhibiittorien kehittymiselle voidaan ryhmitellä potilaaseen ja hoitoon liittyviin tekijöihin:

- Potilaaseen liittyviä riskitekijöitä ovat F8-geenimutaatiotyyppi, hemofilian vaikeusaste, etninen alkuperä sekä inhibiittorien ja mahdollisesti HLA-DR-antigeenien esiintyminen suvussa.
- Hoitoon liittyviä riskitekijöitä ovat altistuksen voimakkuus, altistuspäivien (ED) määrä, tarpeen mukaisella hoidolla on suurempi riski kuin profylaksialla, etenkin varoitussignaalien, kuten trauman tai leikkauksen, yhteydessä. Lisäksi nuori ikä ensimmäisessä hoidossa aiheuttaa suuremman riskin.

Varmuutta ei ole edelleenkaan siitä, onko eri tyyppisten FVIII-korvausvalmisteiden välillä merkitseviä eroja inhibiittorien kehittymisen riskin suhteen. Erot valmisteiden välillä kussakin FVIII-luokassa ja siten yksittäisten valmisteiden väliset eroon liittyvät riskit ovat biologisesti todennäköisiä. pdFVIII-luokkaan kuuluu valmisteita, joissa joko on von Willebrand -tekijää (VWF) tai sitten ei, ja VWF:ää sisältävät valmisteet sisältävät erilaisia määriä VWF:ää. Jotkin kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että VWF suojaa FVIII-epitoppeja antigeenia ilmaisevien solujen tunnistamiselta ja siten vähentää immunogeenisuutta. Tämä on kuitenkin edelleen teoreettista. VWF:ää ei ole rFVIII:ssä, mutta rFVIII-ryhmässä esiintyy merkitsevää heterogeenisuutta esimerkiksi erilaisten valmistusmenetelmien takia. Valmisteita on laaja valikoima eri valmistajilta viimeisen 20 vuoden ajalta. Nämä erilaiset valmistusmenetelmät (mukaan lukien rFVIII-valmisteiden valmistuksessa käytetyt erilaiset solulinjat) voivat teoriassa johtaa eroihin immunogeenisuudessa.

New England Journal of Medicine -lehdessä¹ julkaistiin toukokuussa 2016 avoin, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa pyrittiin tutkimaan inhibiittorien ilmaantuvuutta näiden kahden luokan (pdFVIII-valmisteet vs. rFVIII-valmisteet) välillä. Tässä SIPPET-tutkimuksessa ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") arvioitiin inhibiittorien suhteellista riskiä pdFVIII-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna rFVIII-hoitoa saaneisiin. Tutkimuksessa havaittiin, että rFVIII-

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

valmisteita saaneilla potilailla kaikkien inhibiittorien ilmaantuvuus oli 87 % suurempi kuin pdFVIII-valmisteita (jotka sisälsivät VWF:ää) saaneilla (riskisuhde 1,87; 95 %:n luottamusväli 1,17–2,96).

Paul-Ehrlich-Institut Saksassa pani vireille lääketurvatietojen perusteella lausuntopyynnön direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti 6. heinäkuuta 2016 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan SIPPET-tutkimuksen tulosten mahdollista vaikutusta asiaankuuluvien FVIII-valmisteiden myyntilupiin ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö myyntiluvat pitää voimassa, peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan tai tulisiko sitä muuttaa ja pitäisikö ottaa käyttöön joitain toimenpiteitä riskien minimoimiseksi. Lausuntopyyntö keskittyi inhibiittorien kehittymisriskiin aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP).

Äskettäin julkaistuun SIPPET-tutkimukseen viitaten myyntiluvan haltijoita pyydettiin arvioimaan tämän tutkimuksen tulosten vaikutusta ja inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomilla potilailla koskevien muiden asiaankuuluvien turvallisuustietojen mahdollista vaikutusta heidän FVIII-valmisteidensa myyntilupiin, mukaan lukien näkemys toimenpiteistä riskien minimoimiseksi.

SIPPET-tutkimuksen päätekijöitä pyydettiin myös vastaamaan heidän tutkimusmenetelmiään ja havaintojaan koskeviin kysymyksiin ja esittämään heidän johtopäätöksensä PRAC:n helmikuussa 2017 pidetyssä täysistunnossa. PRAC otti johtopäätöstä tehdessään huomioon myös tiedot, jotka SIPPET-tutkimuksen päätutkijat olivat toimittaneet lausuntopyyntömenettelyn aikana.

Kliininen pohdinta

Julkaistut havaintotutkimukset

Myyntiluvan haltijoiden vastaukset viittasivat useisiin julkaistuihin havaintotutkimuksiin (muun muassa CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), joissa on pyritty arvioimaan mahdollisia riskien eroja inhibiittorien kehittymiselle pdFVIII- ja rFVIII-luokkien välillä sekä mahdollisia riskien eroja inhibiittorien kehittymiselle rFVIII-luokan sisällä.

Näistä tutkimuksista on saatu erilaisia tuloksia, ja ne kärsivät havaintotutkimusten rajoituksista, etenkin mahdollisesta valintaharhasta. Inhibiittorien kehittymisriski muodostuu useista tekijöistä (mahdollisen valmistekohtaisen riskin lisäksi) eikä tällaisissa tutkimuksissa pystytä aina keräämään tietoja relevanteista kovariaateista ja korjaamaan analyysieja vastaavasti; jäännössekoittuneisuus on väistämättä merkitsevä epävarmuustekijä. Kaiken lisäksi yksittäisten valmisteiden valmistusmenetelmiin on tehty muutoksia ja hoito-ohjelmissa on ilmennyt tutkimuskeskusten välisiä muutoksia ajan kuluessa, näin ollen yksi yhteen -vertailut valmisteiden välillä eivät ole aina mahdollisia. Nämä tekijät hallitsevat tällaisia tutkimuksia ja tekevät tulosten tulkinnasta haastavaa.

CANAL-tutkimuksessa² ei havaittu luokkaeroja, mukaan lukien pdFVIII-valmisteet, jotka sisälsivät huomattavia määriä von Willebrand -tekijää; ”kliinisesti merkityksellisten” inhibiittorien korjattu riskisuhde oli 0,7 (95 %:n luottamusväli 0,4–1,1) ja korkean titterin inhibiittorien (≥ 5 BU) 0,8 (95 %:n luottamusväli 0,4–1,3).

RODIN/Pednet-tutkimuksessa³ ei myöskään havaittu luokkaeroa inhibiittoririskissä kaikkien pdFVIII-valmisteiden vs. kaikkien rFVIII-valmisteiden välillä; ”kliinisesti merkityksellisten” inhibiittorien korjattu riskisuhde oli 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,62–1,49) ja korkean titterin inhibiittorien (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,56–1,61). Tutkimuksessa saatiin kuitenkin näyttöä inhibiittorien (kaikkien ja korkean titterin) riskin suurentuneen toisen polven rFVIII:n alfaoktokogin (Kogenate FS / Helixate NexGen) kohdalla verrattuna kolmannen polven rFVIII:aan alfaoktokogiin (perustuen pelkästään Advaten tietoihin).

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>

UKHCDO-tutkimuksessa havaittiin RODIN/Pednet-tutkimuksen tavoin inhibiittorien (kaikkien ja korkean titterin) merkittävästi suurentunut riski Kogenate FS-/Helixate NexGen-valmisteiden (toisen polven rFVIII) kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen (kolmannen polven rFVIII). Tämä ei kuitenkaan ollut enää merkittävä, kun Yhdistyneen kuningaskunnan potilaita (jotka olivat myös mukana RODIN/Pednet-tutkimuksessa) ei otettu mukaan. Suurentuneesta riskistä oli myös näyttöä Refacto AF -valmisteen (toinen kolmannen polven rFVIII) kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen, mutta vain kaikkien inhibiittorien kehittymisen osalta. UKHCDO-tutkimuksen tavoin FranceCoag-tutkimuksessa ei myöskään havaittu tilastollisesti merkittävää riskin suurenemista minkään rFVIII-valmisteen kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen, kun ranskalaisia potilaita (myös RODIN/Pednet-tutkimuksessa) ei otettu mukaan.

Ennen nykyistä lausuntopyyntöä PRAC oli jo harkinnut RODIN/Pednet-, UKHCDO- ja FranceCoag-tutkimusten seuraamuksia FVIII-valmisteiden myyntiluvulle EU:ssa. PRAC oli vuonna 2013 tullut siihen tulokseen, että RODIN/Pednet-tutkimuksen löydökset eivät olleet riittävän vankkoja tukemaan sitä johtopäätöstä, että Kogenate FS- ja Helixate NexGen -valmisteisiin liittyisi suurentunut tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisriski verrattuna muihin valmisteisiin. Vuonna 2016 PRAC tarkasteli kaikkien kolmen tutkimuksen (RODIN/Pednet-, UKHCDO- ja FranceCoag-tutkimuksen) meta-analyysin tuloksia ja tuli jälleen siihen johtopäätökseen, ettei senhetkinen saatavilla oleva näyttö vahvistanut, että Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteisiin liittyisi suurentunut tekijä VIII:n inhibiittorien riski verrattuna muihin rekombinanttitekniikalla tuotettuihin valmisteisiin aiemmin hoitamattomilla potilailla.

Myyntiluvan haltijan rahoittamat tutkimukset

Myyntiluvan haltijat toimittivat valmisteidensa kaikista kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista tehdyn analyysin matalan ja korkean titterin inhibiittorien kehittymisestä vaikeaa A-hemofiliaa (FVIII < 1 %) sairastavilla aiemmin hoitamattomilla potilailla sekä kriittisen pohdinnan rajoituksista näissä tutkimuksissa.

Tiedot saatiin useista eri valmisteista eri aikoina tehdyistä heterogeenisistä tutkimuksista. Monet näistä tutkimuksista olivat suppeita eikä niitä ollut erityisesti tarkoitettu vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien aiemmin hoitamattomien potilaiden inhibiittoririskin arviointiin. Tutkimukset olivat enimmäkseen yksihaaraisia eivätkä niiden tiedot mahdollistaneet vertailevaa analyysia (joko pdFVIII- ja rFVIII-luokkien välinen vertailu tai rFVIII-luokan sisäinen vertailu). Näistä tutkimuksista saadut inhibiittorien esiintyvyyden yleiset estimaatit yksittäisten valmisteiden osalta ovat kuitenkin yhteneväisiä laajojen havaintotutkimusten tulosten kanssa.

pdFVIII-valmisteiden laajemmissa ja relevanttimmissa tutkimuksissa inhibiittorien esiintyvyyksien (usein ei ilmoitettu, olivatko ne korkean vai matalan titterin) havaittiin olevan 3,5–33 %, yleisimmin 10–25 %. Useissa tapauksissa tiedot menetelmistä, potilasryhmistä ja inhibiittorityypistä olivat kuitenkin niin vähäisiä, ettei tietoja voitu arvioida tuorempien julkaistujen tietojen yhteydessä. Useimmista rFVIII-valmisteista on saatavilla uudempaa ja relevantimpaa tietoa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Näissä tutkimuksissa inhibiittorien esiintyvyydet olivat 15–38 % kaikkien inhibiittorien osalta ja 9–22,6 % korkean titterin inhibiittorien osalta; nämä olivat siis ”hyvin yleisiä”.

PRAC tarkasteli myös myyntiluvan haltijoiden toimittamia välianalyysien tuloksia CSL:n (CRD019_5001) ja Bayerin (Leopold KIDS, 13400, osa B.) meneillään olevista tutkimuksista.

PRAC lisäksi tutki kliinisistä tutkimuksista ja tieteellisestä kirjallisuudesta *de novo*-inhibiittorien esiintymistä aiemmin hoidetuilla potilailla (PTP). Analyysi osoitti, että inhibiittorien esiintyvyyden kehittyminen on paljon vähäisempää aiemmin hoidetuilla potilailla kuin aiemmin hoitamattomilla

potilailla. Saatavilla olevat tiedot osoittivat, että monissa tutkimuksissa, kuten EUHASS-rekisterissä (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), esiintymistiheydeksi voidaan luokitella ”melko harvinainen”.

SIPPET-tutkimus

SIPPET-tutkimus oli avoin, satunnaistettu, monikansallinen monikeskustutkimus. Siinä tutkittiin neutraloivien allovasta-aineiden ilmaantuvuutta potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen A-hemofilia (plasman FVIII-pitoisuus < 1 %) ja jotka saivat joko pdFVIII- tai rFVIII-konsentraattia. Tutkimukseen soveltuvia potilaita (< 6-vuotias, miespuolinen, vaikea A-hemofilia, ei aiempaa hoitoa millään FVIII-konsentraatilla tai vain vähäinen hoito veren komponenteilla) otettiin mukaan 42 tutkimuspaikasta. Tutkimuksessa arvioitu ensisijainen hoitotulos oli kaikkien inhibiittorien ($\geq 0,4$ BU/ml) ilmaantuvuus ja toissijainen hoitotulos oli korkean titterin inhibiittorien ilmaantuvuus (≥ 5 BU/ml).

Inhibiittoreja muodostui 76 potilaalle, joista 50:lle korkean titterin inhibiittoreja (≥ 5 BU). Inhibiittoreja muodostui 29 potilaalle 125:stä, jotka saivat pdFVIII-hoitoa (20 potilaalla oli korkean titterin inhibiittoreja), ja 47 potilaalle 126:sta, jotka saivat rFVIII-hoitoa (30 potilaalla oli korkean titterin inhibiittoreja). Kaikkien inhibiittorien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 26,8 % (95 %:n luottamusväli 18,4–35,2) pdFVIII-hoitoa saaneilla ja 44,5 % (95 %:n luottamusväli 34,7–54,3) rFVIII-hoitoa saaneilla; korkean titterien inhibiittorien ilmaantuvuus oli 18,6 % (95 %:n luottamusväli 11,2–26,0) pdFVIII-hoitoa saaneilla ja 28,4 % (95 %:n luottamusväli 19,6–37,2) rFVIII-hoitoa saaneilla. Kaikkien inhibiittorien ensisijaisen päätapahtuman Coxin regressiomallissa rFVIII-hoitoon liittyi 87 % suurempi ilmaantuvuus kuin pdFVIII-hoitoon (riskisuhde 1,87; 95 %:n luottamusväli 1,17–2,96). Tämä havainto oli yhteneväinen monimuuttuja-analysissa. Korkean titterin inhibiittoreille riskisuhde oli 1,69 (95 %:n luottamusväli 0,96–2,98).

Ad hoc -asiantuntijaryhmän kokous

PRAC arvioi asiantuntijaryhmän näkemykset ad hoc -kokouksessa. Asiantuntijaryhmän näkemys oli se, että kaikki saatavilla olevat asiaankuuluvat tietolähteet on arvioitu. Asiantuntijaryhmä katsoi, että lisätietoja tarvitaan, jotta voitaisiin osoittaa, onko eri tekijä VIII -valmisteiden välillä kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittorien muodostumisen esiintymistiheydessä, ja että tällaiset tiedot on periaatteessa kerättävä kultakin valmisteelta erikseen, sillä immunogeenisuuden astetta on vaikeaa yleistää kaikille valmisteluokille (eli rekombinantteknikalla tuotetuille vs. plasmaperäisille).

Asiantuntijat olivat myös yhtä mieltä siitä, että eri valmisteiden immunogeenisuuden aste oli kaiken kaikkiaan riittävän hyvin kuvattu PRAC:n ehdottamissa muutoksissa valmisteyhteenvedoon, jotka korostivat inhibiittorien muodostumisen (etenkin matalan titterin inhibiittorien verrattuna korkean titterin inhibiittoreihin) kliinistä merkitystä, sekä esiintymistiheydenä ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla. Asiantuntijat ehdottivat myös tutkimuksia, jotka voisivat tarkemmin luonnehtia tekijä VIII - lääkevalmisteiden immunogeenisia ominaisuuksia (esim. mekanistiset tutkimukset, havaintotutkimukset).

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

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

Pohdinta

PRAC katsoi, että prospektiivisena, satunnaistettuna tutkimuksena SIPPET-tutkimus vältti monet tähän mennessä tehtyjen havainto- ja rekisteritutkimusten tutkimusasetelmaan liittyvät puutteet inhibiittorien muodostumisriskin arvioinnissa aiemmin hoitamattomilla potilailla. PRAC on kuitenkin sitä mieltä, että SIPPET-tutkimuksen tuloksiin liittyy epävarmuutta, mikä estää johtopäätöksen tekemistä siitä, että inhibiittoririskin kehittyminen olisi suurempi tässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittuja rFVIII-valmisteita saaneilla aiemmin hoitamattomilla potilailla kuin pdFVIII-valmisteita saaneilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, kuten alla on kuvattu:

- SIPPET-analyysi ei mahdollista valmistekohtaisten johtopäätösten tekemistä, sillä se koskee vain pientä määrää tiettyjä FVIII-valmisteita. Tutkimusta ei ollut suunniteltu eikä se ollut riittävä tuottamaan valmistekohtaisia tietoja eikä näin myöskään johtopäätösten tekemiseen yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Eritoten vain 13 potilasta (10 % FVIII-haarasta) sai kolmannen polven rFVIII-valmistetta. Vaikka vankkaa näyttöä ei olekaan tukemaan eroa riskeissä rFVIII-valmisteiden välillä, eroa ei voida poissulkea, koska tämä on heterogeeninen valmisteluokka koostumus- ja formulaatioeroin. Siten SIPPET-tutkimustulosten ekstrapoloinnissa koskemaan koko rFVIII-luokkaa on suurta epävarmuutta, etenkin niiden äskettäin myyntiluvan saaneiden rFVIII-valmisteiden osalta, jotka eivät olleet mukana SIPPET-tutkimuksessa.
- SIPPET-tutkimuksella oli metodologisia puutteita, etenkin epävarmuus siitä, oliko satunnaistamismenettely (lohkokoko 2) saattanut aiheuttaa valintaharhan tutkimuksessa.
- Myös lopullisesta tutkimussuunnitelmasta ja tilastollisen analyysin suunnitelmasta poikettiin. Tilastollisia huolenaiheita olivat se, ettei ennalta määritettyä ensisijaista analyysia ole julkaistu, ja se, että tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti Kogenate FS -valmisteen mahdolliseen suurentuneeseen inhibiittoririskiin viittaavan RODIN-tutkimuksen julkaisemisen jälkeen. Vaikka tätä ei olisi voitu estää, avoimen tutkimuksen ennenaikainen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa tutkimusharhan ja lisätä todennäköisyyttä siitä, että havaitaan vaikutus, jota ei ole.
- EU:ssa käytetyt hoito-ohjelmat ovat erilaisia kuin SIPPET-tutkimuksessa käytetyt. Siksi sen merkitys kliinisen käytännön kannalta EU:ssa (ja siten tämän menettelyn valmisteiden kannalta) on kyseenalainen. On epävarmaa, voidaanko SIPPET-tutkimuksen tuloksia ekstrapoloida koskemaan inhibiittoririskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla EU:n nykyisessä hoitokäytännössä, sillä hoitomuotoa ja hoidon voimakkuutta on pidetty riskitekijöinä inhibiittorien muodostumiselle aiemmissä tutkimuksissa. Mikä tärkeintä, EU:n valmisteyhteenvedot eivät sisällä modifioitua profylaksiaa (kuten SIPPET-tutkimuksessa on määritelty) hyväksyttynä annostuksena eikä ole selvää, mikä vaikutus hoitomuodon määrittämättömien muiden yhdistelmien ilmeisellä epätasapainolla on SIPPET-tutkimuksen tuloksiin. Siten on edelleen epävarmaa, olisiko SIPPET-tutkimuksessa havaittu sama inhibiittoririskin ero ilmeinen rutiinihoitoa sellaisissa muissa maissa saavilla potilasryhmillä, joissa hoitomuoto (eli primaarinen profylaksia) on erilainen kuin tutkimuksessa. SIPPET-tutkimuksen tekijöiden lisäselvennykset eivät täysin poista tätä epävarmuutta.

Tarkasteltuaan edellä mainitut SIPPET-tutkimuksen tulokset, julkaistun kirjallisuuden ja kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedon sekä asiantuntijoiden asiantuntijaryhmän ad hoc -kokouksessa esittämän kannanoton PRAC tuli siihen tulokseen, että:

- Inhibiittorien muodostuminen on sekä pdFVIII- että rFVIII-valmisteiden tunnettu riski. Vaikka joitakin yksittäisiä valmisteita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu muutamia tapauksia, joissa inhibiittoreja on muodostunut, nämä tutkimukset ovat olleet suppeita ja metodologialtaan puutteellisia tai tutkimuksia ei ole suunniteltu tämän riskin arviointiin.

- FVIII-valmisteet ovat heterogeenisiä, eikä voida poissulkea todennäköisyyttä siitä, että yksittäisten valmisteiden välillä on eroja inhibiittorien muodostumisen esiintyvyydessä.
- Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu inhibiittorien muodostumista eri valmisteilla, mutta tutkimustulosten suora vertailu on kyseenalaista erilaisten tutkimusmenetelmien ja potilasryhmien takia.
- SIPPET-tutkimusta ei ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen, ja siinä oli mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden (kuten äskettäin myyntiluvan saaneiden valmisteiden) osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa.
- Lopuksi, PRAC totesi, että toistaiseksi useimmat tutkimukset, joissa arvioidaan inhibiittoririskin eroja FVIII-valmisteluokkien välillä, kärsivät monista mahdollisista metodologisista puutteista, ja katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, ettei selvää ja yhdenmukaista näyttöä FVIII-valmisteluokkien välisistä suhteellisen riskin eroista ole. Etenkään SIPPET-tutkimuksen löydökset ja myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytetyt yksittäiset kliiniset tutkimukset ja havaintotutkimukset eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkitseviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä.

Ottaen yllä mainitut seikat huomioon PRAC suositteli seuraavia muutoksia A-hemofilia (perinnöllinen tekijä VIII:n puutos) -potilaille verenvuodon hoitoon ja profylaksiaan tarkoitettujen FVIII-valmisteiden valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4, 4.8 ja 5.1 sekä pakkausselosteen kohtiin 2 ja 4:

- Valmisteyhteenvedon kohtaa 4.4 on muutettava siten, että se sisältää varoituksen siitä, että on kliinisesti tärkeää seurata potilaita FVIII:n inhibiittorien muodostumisen varalta (etenkin varoitus matalan titterin inhibiittorien kliinisistä seurauksista verrattuna korkean titterin inhibiittoreihin).
- Mitä tulee valmisteyhteenvedon kohtiin 4.8 ja 5.1, PRAC totesi, että useiden FVIII-valmisteiden kohdalla on nykyisellään viitattu sellaisten tutkimustulosten tietoihin, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Koska näyttö viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski, tällaiset maininnat on poistettava. Saatavilla olevat tiedot tukevat FVIII:n inhibiittorien muodostumisen esiintymistiheydeksi "hyvin yleinen" aiemmin hoitamattomilla potilailla ja "melko harvinainen" aiemmin hoidetuilla potilailla, joten PRAC suosittelee, että valmisteyhteenvedot sovitetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja. Valmisteet, joiden kohdassa 4.2 on seuraava maininta aiemmin hoitamattomista potilaista: "*Aiemmin hoitamattomat potilaat. { (Kauppa-)nimi }-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. >*", edellä mainittua esiintymistiheyttä aiemmin hoitamattomilla potilailla ei pidä täyttää. Kohtaan 5.1 liittyen mahdolliset viitteet aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoidetuilla potilailla tehtyihin inhibiittorien muodostumista koskeviin tutkimuksiin on poistettava, ellei niitä ole tehty lastenlääkkeitä koskevan tutkimusohjelman Paediatric Investigation Plan mukaisesti tai tutkimuksesta on saatu tukevaa näyttöä siitä, että inhibiittorin esiintymistiheys aiemmin hoitamattomilla potilailla on pienempi kuin "*hyvin yleinen*" ja aiemmin hoidetuilla potilailla eri kuin "*melko harvinainen*" (PRAC:n arviointiraportin liitteiden mukaisesti).

Arvioituaan susoktokogialfan (Obizur) myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset kokonaisuudessaan PRAC katsoo, että tämän 31 artiklan lausuntopyyntömenettelyn tulos ei koske

tätä valmistetta, kun otetaan huomioon Obizurin käyttöaihe (FVIII:n vasta-aineista johtuva hankinnainen A-hemofilia) ja eri kohdepopulaatio.

Riski-hyötysuhde

SIPPET-tutkimuksesta saadun nykyisen näytön sekä myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytettyjen yksittäisten kliinisten tutkimusten ja havaintotutkimusten tietojen ja asiantuntijoiden asiantuntijaryhmän *ad hoc* -kokouksessa esittämän kannanoton perusteella PRAC oli sitä mieltä, että nykyinen näyttö ei tarjoa selvää ja yhdenmukaista näyttöä tilastollisesti ja kliinisesti merkittävistä eroista inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteiden välillä. VWF:n roolista ei voida tehdä johtopäätöksiä inhibiittorien muodostumiselta suojaamisessa.

Koska nämä ovat heterogeenisiä valmisteita, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että yksittäisiin valmisteisiin liitetään suurentunut inhibiittoririski meneillään olevissa tai tulevissa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtävissä tutkimuksissa.

Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu inhibiittorien erilaisia esiintyvyyksiä eri valmisteilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, eikä SIPPET-tutkimusta ollut suunniteltu tekemään eroa yksittäisten valmisteiden välillä kussakin luokassa. Hyvin erilaisten tutkimusmenetelmien ja eri aikoina tutkittujen potilasryhmien sekä eri tutkimuksista saatujen epäyhtenäisten löydösten takia PRAC katsoi, että näyttö kokonaisuudessaan ei tue päätelmää siitä, että rekombinantti tekijä VIII - lääkkeet luokkana olisivat suuremmissa inhibiittoririskissä plasmaperäiseen luokkaan nähden.

PRAC totesi lisäksi, että useiden FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa viitataan nykyään tietoihin tutkimustuloksista, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Koska näyttö viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski esiintymistiheyden ollessa ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, PRAC suosittelee, että valmisteyhteenvedoja muutetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja.

Ottaen yllä mainitut seikat huomioon PRAC katsoi, että A-hemofilia (perinnöllinen tekijä VIII:n puutos) -potilaille verenvuodon hoitoon ja profylaksiaan tarkoitettujen tekijä VIII -valmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, mikäli valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Uudelleenarviointimenettely

PRAC:n suosituksen hyväksymisen jälkeen toukokuussa 2017 PRAC:n kokouksessa myyntiluvan haltija LFB Biomedicaments ilmaisi eriävän mielipiteensä alkuperäisestä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta.

Otettuaan huomioon myyntiluvan haltijan antamien yksityiskohtaisten perustelujen nojalla PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot uudelleen uudelleenarvioinnissa.

PRAC:n pohdinta uudelleenarvioinnin perusteista

SIPPET-tutkimusta ei ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen, ja siinä oli mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden (kuten äskettäin myyntiluvan saaneiden valmisteiden) osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa. SIPPET-tutkimuksen löydökset sekä tulokset yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä.

Kaiken kaikkiaan PRAC pysyy johtopäätöksessään siitä, että FVIII-valmisteisiin liittyvät esiintymistiheyden vakiotiedot aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla potilailla on esitettävä valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8, ellei vankoissa kliinisissä tutkimuksissa ole osoitettu tietyn lääkevalmisteen osalta toista esiintymistiheyttä, jolloin tulosten yhteenvedo esitetään kohdassa 5.1.

Asiantuntijoiden kuuleminen

PRAC konsultoi asiantuntijoita tilapäisessä asiantuntijaryhmän kokouksessa joistakin kohdista, jotka muodostivat osan LFB Biomedicamentsin toimittamista yksityiskohtaisista perusteluista.

Kaiken kaikkiaan asiantuntijaryhmä tuki PRAC:n alkuperäisiä johtopäätöksiä ja katsoi, että ehdotetuissa valmistetiedoissa on riittävät tiedot inhibiittorien muodostumisen riskistä lääkemääräysten antajille ja potilaille. Mitään ylimääräistä tiedonantoa, muita inhibiittorien muodostumisen riskitekijöitä kuin mitä valmistetiedoissa on mainittu tai lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi ei suositeltu.

Ryhmä oli myös yhtä mieltä siitä, ettei valmisteyhteenvedoihin pitä sisällyttää valmistekohtaisia spesifisiä tietoja inhibiittorien esiintymistiheydestä, koska saatavilla olevat tutkimukset eivät riitä tarkkojen johtopäätösten tekemiseen kunkin valmisteen absoluuttisesta esiintymistiheydestä ja valmisteiden välisistä inhibiittorien suhteellisista esiintymistiheyksistä.

Asiantuntijat korostivat sitä, että tiedeyhteisön, lääketeollisuuden ja sääntelyviranomaisten välistä yhteistyötä on kannustettava yhdenmukaistettujen tietojen keräämiseksi eri rekistereistä.

PRAC:n johtopäätökset

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että alkuperäisen arvioinnin ja uudelleenarviointimenettelyn jälkeen PRAC pysyy päätelmässään siitä, että ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, mikäli valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

PRAC antoi 1. syyskuuta 2017 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC tarkasteli lääketurvatietojen perusteella käynnistettyä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden osalta (ks. kohdat liite I ja liite A).
- PRAC otti huomioon toimitetut tiedot kokonaisuudessaan; tiedot koskivat rekombinanttitekniikalla tuotettujen ja plasmaperäisten FVIII-valmisteluokkien inhibiittorien muodostumisen riskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP). Tietoihin sisältyi julkaistu kirjallisuus (SIPPET-tutkimus⁶), yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ja myyntiluvan haltijoiden toimittamia havaintotutkimuksia, mukaan lukien tiedot laajoista kohorttitutkimuksina toteutetuista monikeskustutkimuksista, EU:n jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten toimittamat tiedot sekä SIPPET-tutkimukset tekijöiden antamat vastaukset. PRAC tutki myös LFB Biomedicamentsin toimittamat PRAC:n suosituksen uudelleenarvioinpyynnön perusteena olleet perusteet ja kahden 22. helmikuuta ja 3. elokuuta 2017 pidetyn asiantuntijakokouksen kannanotot.

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

- PRAC totesi, ettei SIPPET-tutkimusta ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen ja että siinä oli kaikkiaan mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa.
- PRAC myös katsoi, että tähän mennessä tehdyt tutkimukset kärsivät monista metodologisista puutteista eikä myöskään saatavilla olevien tietojen perusteella ole selvää ja yhdenmukaista näyttöä FVIII-valmisteluokkien välisistä suhteellisen riskin eroista. Etenkään SIPPET-tutkimuksen havainnot ja tulokset myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytetyistä yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä. Koska nämä ovat heterogeenisiä valmisteita, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että yksittäisiin valmisteisiin liitetään suurentunut inhibiittoririski meneillään olevissa tai tulevaisuudessa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtävissä tutkimuksissa.
- PRAC totesi, että tekijä VIII -valmisteiden teho ja turvallisuus käyttöaiheen mukaisessa A-hemofilia-potilaiden verenvuodon hoidossa ja profylaksiassa on varmistettu. Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että FVIII-valmisteiden valmisteyhteenvedojen päivittäminen on tarpeen: kohta 4.4 on muutettava sisältämään varoitus siitä, että on kliinisesti tärkeää seurata potilaita FVIII:n inhibiittorien muodostumisen varalta. Mitä tulee valmisteyhteenvedon kohtiin 4.8 ja 5.1, PRAC totesi, että useiden FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa on nykyään viittaus tietoihin tutkimustuloksista, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Kliinisten tutkimusten tuloksia, jotka eivät ole riittävän vankkoja (esim. metodologialtaan puutteellisia), ei pidä kuvata FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa. PRAC suositteli vastaavia muutoksia valmistetietoihin. Koska näyttö lisäksi viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski esiintymistiheyden ollessa ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, PRAC suositteli, että valmisteyhteenvedot sovitetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja.

Näin ollen PRAC katsoi, että ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, ja suositteli myyntilupien ehtojen muuttamista.

CHMP:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.