

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Helixate NexGen 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Helixate NexGen 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Helixate NexGen 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Helixate NexGen 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Helixate NexGen 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i babyhamsternjurceller, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

- En ml Helixate NexGen 250 IE innehåller ungefär 100 IE (250 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml Helixate NexGen 500 IE innehåller ungefär 200 IE (500 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml Helixate NexGen 1000 IE innehåller ungefär 400 IE (1000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml Helixate NexGen 2000 IE innehåller ungefär 400 IE (2000 IE/5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml Helixate NexGen 3000 IE innehåller ungefär 600 IE (3000 IE/5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos Helixate NexGen är ca 4000 IE/mg protein.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: torrt vitt till gulaktigt pulver eller en pulverkaka.

Lösningsmedlet är vatten för injektioner och tillhandahålls i en injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

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

I. Lämplig IE = kroppsvikt (kg) × önskad faktor VIII-stegring (% av normal) × 0,5

II. Förväntad faktor VIII-stegring (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{Kroppsvikt (kg)}}$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Tabell 1: Guide för dosering vid blödning eller kirurgi.

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåtts.
Livshotande blödningar (såsom intrakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner: Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåtts, fortsätt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30-60 % (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämmningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml). Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. Helixate NexGen innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat-80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE Helixate NexGen per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Helixate NexGen för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitor-koncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med Helixate NexGen. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitor-koncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Helixate NexGen ska injiceras intravenöst i 2 till 5 minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderas via kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån. Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktor VIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Tabell 2: Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusionshastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Helixate NexGen. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt 5.1).

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

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

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

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

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

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

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförslutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningsatsnummeret registreras varje gång Helixate NexGen ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsatsnummer.

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Helixate NexGen och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Helixate NexGen.

Graviditet och amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av Helixate NexGen under graviditet och amning. Därför ska Helixate NexGen användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Helixate NexGen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

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

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (organsystemklassificering och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Frekvens av biverkningar

MedDRA standard System/organ-klass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta / ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar (PUP)*		Inhiberande FVIII-antikroppar (PTP)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	
Immunsystemet		Hudrelaterade överkänslighetsreaktioner (pruritus, urtikaria och hudutslag)		Systemiska överkänslighetsreaktioner (inkl. anafylaktisk reaktion, illamående, onormalt blodtryck, yrsel)	
Centrala och perifera nervsystemet					Dysgeusi

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

Pediatrisk population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av Helixate NexGen är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att Helixate NexGen kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spärmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande spärmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter

inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att Helixate NexGen har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnåtts kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med Helixate NexGen, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Analys av alla dokumenterade ”recoveries” *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för Helixate NexGen. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII deriverad ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av Helixate NexGen minskar maximala faktor VIII-aktiviten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderiverad faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för Helixate NexGen vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca 160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för Helixate NexGen som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvår mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för Helixate NexGen har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns avsnitt 6.6.

Använd endast medföljande bipackat injektionsset eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

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

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

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

Varje förpackning Helixate NexGen innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- en injektionsflaska med spädningvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå klorbutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsset med filter 20/20
 - 1 injektionsset
 - 1 2,5 ml (för 250 IE, 500 IE och 1000 IE) eller 5 ml (för 2000 IE och 3000 IE) engångsspruta
 - 2 desinfektionsservetter för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

Helixate NexGen pulver ska endast beredas med den bipackade spädningssvåtskan (2,5 ml (för 250 IE, 500 IE och 1000 IE) eller 5 ml (för 2000 IE och 3000 IE) vatten för injektionsvåtskor) och med användande av det medföljande Mix2Vial-överföringssetet med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas. Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Helixate NexGen om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning förs lösningen genom Mix2Vial-överföringsset med filter in i den sterila engångssprutan (båda följer med förpackningen). Helixate NexGen ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när den flödar genom Mix2Vial-adaptren.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 06 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress på tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom den tid som beslutats av CHMP.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 250 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 500 IE oktokog alfa (200 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).
1 injektionsflaska: 3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska med 2,5 ml vatten till injektionsvätskor.
1 injektionsflaska med 5 ml vatten till injektionsvätskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

EXP: (Slutet av 12 månadersperioden, vid förvaring i rumstemperatur):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid temperaturer upp till 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Notera det nya utgångsdatumet på kartongen. Efter rekonstituering måste produkten användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

All oanvänd lösning ska kasseras.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Helixate NexGen 250 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 1000 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 2000 IE pulver till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 3000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).
500 IE oktokog alfa (200 IE/ml efter beredning).
1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).
2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).
3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED 2,5 ML ELLER 5 ML VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För beredning av Helixate NexGen, se bipacksedel. Använd hela innehållet.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml [för beredning av styrkorna 250/500/1000 IE]

5 ml [för beredning av styrkorna 2000/3000 IE]

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Helixate NexGen 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Helixate NexGen 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Helixate NexGen är och vad det används för

Helixate NexGen innehåller den aktiva substansen rekombinant human faktor VIII (oktokog alfa).

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

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och ska därför inte användas vid von Willebrands sjukdom.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver eller en pulverkaka samt vatten för injektionsvätskor som ska användas för att bereda innehållet i injektionsflaskan.

2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen

Använd inte Helixate NexGen

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

Om du är osäker på detta, fråga din läkare.

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Helixate NexGen och tala med läkare eller apotekspersonal om:

- du får tryck över bröstet, känner dig yr, illamående eller svimmar, eller om du känner yrsel när du står upp, kan du ha drabbats av en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot detta läkemedel. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel. Utveckling av inhibitorer (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med Helixate NexGen ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- du tidigare har utvecklat en faktor VIII-inhibitor och du byter till en annan faktor VIII-produkt, kan du riskera att inhibitorn kommer tillbaka.
- du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom.
- du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Helixate NexGen. Det finns risk för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Din läkare kan ta blodprover för att se om din aktuella dos av detta läkemedel ger fullgoda faktor VIII-nivåer.

Andra läkemedel och Helixate NexGen

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

Barn och ungdomar

De listade varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller för patienter i alla åldrar, vuxna och barn.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenhet beträffande fertilitet eller användning av Helixate NexGen under graviditet och amning saknas. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Helixate NexGen förväntas inte påverka fertiliteten hos manliga eller kvinnliga patienter, eftersom den aktiva substansen finns naturligt i kroppen.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Helixate NexGen innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 2 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, och anses därför vara näst intill ”natriumfritt”.

Dokumentation

Det rekommenderas att du dokumenterar produktnamnet och tillverkningsnumret varje gång du använder Helixate NexGen.

3. Hur du använder Helixate NexGen

Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandling av blödning

Din läkare kommer att beräkna hur stor dos av läkemedlet du ska ta och hur ofta du ska ta det för att nå tillräcklig nivå av faktor VIII-aktivitet i ditt blod. Läkaren ska alltid justera dosen och administreringsfrekvensen efter dina individuella behov. Hur mycket KOGENATE Bayer du ska ta och hur ofta beror på flera faktorer såsom:

- din vikt
- hur allvarlig din hemofili är
- var blödningen är och hur allvarlig den är
- om du har inhibitorer och hur hög inhibornivån är
- nödvändig faktor VIII-nivå.

Förhindra blödning

Om du använder Helixate NexGen för att förebygga blödning (profylax), kommer din läkare att beräkna dosen för dig. Dosen blir normalt 20 - 40 IE oktokoalf per kg kroppsvikt som ges varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt för yngre patienter, kan dock kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Laboratorietester

Det rekommenderas starkt att laborietester görs på plasma med lämpliga intervall, för att man ska vara säker på att tillräckliga faktor VIII-halter har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Användning för barn och ungdomar

Helixate NexGen kan användas av barn i alla åldrar.

Om blödningskontroll inte uppnås

Om faktor VIII-halten i plasma inte når förväntad nivå, eller om blödningen inte kan kontrolleras efter rekommenderad dos, kan du ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Detta måste undersökas av en erfaren läkare.

Om du har känslan av att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Patienter med inhibitorer

Om din läkare har berättat att du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en större mängd av detta läkemedel för att uppnå blödningskontroll. Om den dosen inte minskar blödningen, kan din läkare överväga att ge dig ett ytterligare läkemedel, faktor VIIa-koncentrat eller (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat.

Dessa behandlingar ska ordineras av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hemofili A. Tala med din läkare om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen av detta läkemedel du använder för att kontrollera din blödning utan att rådfråga din läkare.

Behandlingslängd

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

Substitutionsbehandlingen med Helixate NexGen är vanligtvis livslång.

Hur Helixate NexGen ges

Detta läkemedel är avsett för intravenös injektion i 2 till 5 minuter beroende på den totala volymen och hur bekväm du känner dig och ska användas inom 3 timmar efter beredning.

Hur Helixate NexGen bereds för administrering

Använd endast de hjälpmedel som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta din läkare om dessa delar inte kan användas. Om någon del i förpackningen har öppnats eller skadats ska den inte användas.

Innan du administrerar den färdigberedda produkten måste den filtreras så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. **Lösningen filtreras** när du använder Mix2Vial-setet.

Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller är grumliga. Följ noga din läkares anvisningar och använd de **detaljerade instruktionerna för beredning och administrering i slutet av denna bipacksedel**.

Om du har använt för stor mängd av Helixate NexGen

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Helixate NexGen än du bör, meddela din läkare.

Om du har glömt att använda Helixate NexGen

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

Om du vill sluta använda Helixate NexGen

Sluta inte använda Helixate NexGen utan att rådfråga läkare.

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

4. Eventuella biverkningar

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

De **allvarligaste** biverkningarna är **överkänslighetsreaktioner** eller anafylaktisk chock (sällsynt biverkning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Bland barn som inte behandlats med faktor VIII-läkemedel tidigare är det mycket vanligt att hämmande antikroppar utvecklas (se avsnitt 2) (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter). För patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (behandling mer än 150 dagar) är dock risken mindre och komplikationen är mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 användare). Om du eller ditt barn utvecklar antikroppar kan läkemedlen upphöra att fungera som de ska, och du eller ditt barn kan drabbas av ihållande blödningar. Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare.

Övergripande lista över eventuella biverkningar:

Vanliga

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

- utslag/klåda
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. brännande känsla, övergående hudrodnad)

Sällsynta

(kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- överkänslighetsreaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion (som kan innebära nässel-feber, illamående, nässelutslag, angioödem, frossbrytningar, blodvallningar, huvudvärk, letargi, väsande andning eller andningssvårigheter, rastlöshet, takykardi, stickningar eller anafylaktisk chock, t.ex. tryck över i bröstet/sjukdomskänsla, yrsel och illamående samt blodtrycksfall, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- feber

Ingen känd frekvens

(kan inte beräknas från tillgängliga data):

- smakrubbningar

Om du märker något av följande symtom under injektion/infusion:

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

kan detta vara tecken på en tidig varning för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skulle uppträda, ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Överkänslighetsreaktioner

Under kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt betydelsefulla antikroppstitrar mot de spärmängder av mus- och hamsterprotein som finns i beredningen. Det finns risk för allergiska reaktioner mot de innehållsämnen som finns i detta läkemedel, till exempel spärmängder av mus- och hamsterprotein, hos vissa patienter med benägenhet för det.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

5. Hur Helixate NexGen ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Före det utgångsdatum som anges på etiketten kan du förvara det förpackade läkemedlet i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader. I sådana fall går detta läkemedel ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigblandade lösningen måste användas inom 3 timmar. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska slängas.

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den **aktiva** substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik. Varje injektionsflaska med Helixate NexGen innehåller nominalt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE aktokog alfa.

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

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Helixate NexGen tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, och är ett vitt till vitgult pulver eller en pulverkaka. Efter beredning är lösningen klar. Medicinska hjälpmedel för beredning och administrering av detta läkemedel medföljer varje förpackning.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring 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


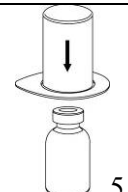





CSL Behring UK Limited



Tel: +44(0)1444 447405

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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

Detailed instructions for reconstitution and administration of Helixate NexGen using the Mix2Vial adapter:

1.	Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.	
2.	Värm både oöppnad injektionsflaska och spruta i händerna till behaglig temperatur (överskrid inte 37°C).	
3.	Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med spädningsvätska. Behandla gummipropparnas ytor med antiseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.	
4.	Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna inte Mix2Vial-setet från blisterförpackningen	
5.	Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Tag Mix2Vial-setet tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen av den blå adapteränden rakt ner genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.	
6.	Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanterna och dra vertikalt uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.	
7.	Placera injektionsflaskan med pulver på ett plant och hårt underlag. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska med det fastsatta Mix2Vial-setet upp och ned och tryck spetsen av den transparenta adapteränden rakt ner genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.	
8.	Fatta tag om den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med spädningsvätskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet moturs i två delar. Kassera injektionsflaskan med spädningsvätskan med den blå fastsatta Mix2Vial adaptern.	
9.	Rotera försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret är fullständigt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som är grumliga eller har synliga partiklar.	
10.	Dra in luft i en tom, steril spruta. Koppla ihop sprutan med Luer Lock-anlutningen på Mix2Vial-setet genom att skruva det medurs medan injektionsflaskan med upplöst pulver står upprätt. Spruta in luft i injektionsflaskan med upplöst pulver.	

<p>11. Med sprutkolven intryckt, vänd upp och ned på injektionsflaskan (tillsammans med set och spruta). Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.</p>	
<p>12. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om cylindern på sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptorn från sprutan genom att skruva moturs. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.</p>	
<p>13. Fäst en stasslang på din arm.</p>	
<p>14. Välj injektionsställe och desinficera huden med en desinfektionsservett.</p>	
<p>15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.</p>	
<p>16. Låt blod strömma tillbaka till den öppna änden av injektionssetet och fäst sedan sprutan med lösningen. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.</p>	
<p>17. Ta bort stasslangen.</p>	
<p>18. Injicera lösningen intravenöst i 2 till 5 minuter och kontrollera samtidigt nålens läge. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).</p>	
<p>19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med produkt beredd enligt beskrivning ovan.</p>	
<p>20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage och plåster på såret om nödvändigt.</p>	

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

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

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

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

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

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

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

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

I maj 2016 publicerades en öppen, randomiserad, kontrollerad studie med syftet att undersöka incidensen av inhibitorer mellan de två klasserna (pdFVIII mot rFVIII) i New England Journal of Medicine¹. Denna studie, benämnd SIPPET-studien ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") utfördes för att utvärdera den relativa risken för inhibitorer hos patienter som behandlades med pdFVIII jämfört med rFVIII. Man fann att patienter som behandlades med rFVIII-

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)

produkter hade 87 % högre incidens av alla inhibitorer än de som behandlades med pdFVIII (vilken innehöll VWF) (riskkvot, 1,87; 95 % CI, 1,17 till 2,96).

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

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

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

Klinisk diskussion

Publicerade observationsstudier

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

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

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

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

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>

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

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

Studier som sponsrats av innehavarna av godkännande för försäljning

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

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

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

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

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

⁴ [Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME, 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, Pevvandi 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

SIPPET-studien

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

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

Tillfälligt expertgruppmöte

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

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

Diskussion

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

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

skillnader i sammansättning och formuleringar. Det finns därför en hög grad av osäkerhet kring extrapolering av fynden i SIPPET till hela rFVIII-klassen, särskilt för rFVIII-produkter som godkänts på senare tid och inte ingick i SIPPET-studien.

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

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

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

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

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

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

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

Nytta-riskförhållande

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

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

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

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

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

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

Förnyad prövning

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

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

PRAC:s diskussion om skäl för förnyad prövning

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

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

Expertrådgivning

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

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

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

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

PRAC:s slutsatser

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

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

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som blev följden av farmakovigilansdata för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII (se bilaga I och bilaga A).
- PRAC beaktade samtliga data som lämnats in när det gällde risken för inhibitorutveckling för klasserna rekombinant och plasmaderiverad FVIII-produkter hos tidigare obehandlade patienter (PUP). Detta inkluderade publicerad litteratur (SIPPET-studien⁶), data som genererats i enskilda kliniska prövningar och ett flertal observationsstudier som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, inklusive data som genererats i stora multicenter-kohortstudier, data som lämnats in av de nationella tillsynsmyndigheterna i EU:s medlemsländer liksom svar som lämnats av författarna till SIPPET-studien. PRAC beaktade även underlag som lämnats in av LFB Biomedicaments som bas för deras begäran om förnyad prövning av PRAC-rekommendationen och synpunkterna från två expertmöten den 22 februari respektive den 3 augusti 2017.
- PRAC noterade att SIPPET-studien inte utformats för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter, och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter totalt. På grund av heterogenitet mellan produkter finns det en avsevärd ovisshet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter till enskilda produkter, och i synnerhet till produkter som inte ingår i sådana studier.
- PRAC beaktade även att studier som hittills utförts är behäftade med ett antal metodologiska begränsningar och när det gäller balans saknas tydlig och enhetlig evidens för att antyda skillnader i relativa risker mellan FVIII-produktklasser baserat på tillgängliga data. Specifikt är fynden från SIPPET-studien, såväl som fynden från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingick i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII. Med tanke på att dessa produkter är heterogena utesluter detta inte att enskilda produkter associeras med en ökad risk för inhibitorutveckling i pågående eller framtida PUP-studier.
- PRAC noterade att effekten och säkerheten för faktor VIII-produkter så som indiceras i behandlingen av och profylaxen för blödning hos patienter med hemofili A har fastställts. Baserat på tillgängliga data ansåg PRAC att det krävs uppdateringar av produktresumén för FVIII-produkter: avsnitt 4.4 bör ändas till att inkludera en varning om den kliniska vikten

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

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

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

CHMP:s yttrande

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