

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži nominalnu količinu od 250/500/1000/2000/3000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Ljudski koagulacijski faktor VIII proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK) u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka koje sadrže gen ljudskog faktora VIII.

- Jedan ml lijeka Helixate NexGen 250 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Helixate NexGen 500 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Helixate NexGen 1000 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Helixate NexGen 2000 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 400 IU (2000 IU / 5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).
- Jedan ml lijeka Helixate NexGen 3000 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 600 IU (3000 IU / 5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) se određuje pomoću jednofaznih testova zgrušavanja prema Mega standardu Američke uprave za hranu i lijekove (FDA), kalibriranom prema standardu Svjetske zdravstvene organizacije u međunarodnim jedinicama (IU).

Specifična je aktivnost lijeka Helixate NexGen približno 4000 IU/mg proteina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić.

Otapalo: voda za injekciju, bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te stoga nije indiciran za von Willebrandovu bolest.

Ovaj lijek je indiciran za odrasle, adolescente i djecu bilo koje dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje pri krvarenju

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se sljedećim formulama:

I. Potreban broj IU = tjelesna težina (kg) × željeni porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) × 0,5

II. Očekivani porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) = $\frac{2 \times \text{primijenjeni broj IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Doza, učestalost primjene i trajanje nadomjesnog liječenja moraju se odrediti zasebno za svakog bolesnika prema njegovim/njenim potrebama (tjelesna težina, ozbiljnost hemostatskog poremećaja, mjesto i jačina krvarenja, prisutnost inhibitora i željena razina faktora VIII).

U tablici u nastavku navedene su smjernice za minimalne razine faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih događaja s krvarenjem ili rizikom krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom navedenog razdoblja:

Tablica 1: Vodič za epizode krvarenja i kirurške zahvate

Jačina krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost primjene (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i tegoba.
Krvarenja opasna po život (kao što je intrakranijalno krvarenje, krvarenje u grlu, jako abdominalno krvarenje)	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
Kirurški zahvat		
<i>Manji</i> uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana do zacjeljivanja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	a) Infuzijama u obliku bolusa Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl). b) Kontinuiranom infuzijom Povećati aktivnost faktora VIII prije operacije početnom infuzijom u obliku bolusa, a zatim odmah nastaviti s kontinuiranom infuzijom (u IU/kg/h) tijekom najmanje 7 dana uz prilagodbu prema dnevnoj dozvoljenoj dozi za bolesnika i željenoj razini faktora VIII.

Količinu i učestalost primjene uvijek je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkom učinkovitošću za svaki pojedinačni slučaj. U nekim okolnostima može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih, a pogotovo prilikom početne doze.

Tijekom liječenja preporučuje se na odgovarajući način odrediti razinu faktora VIII i te podatke koristiti kao smjernice za količinu i učestalost ponavljanja infuzija. Točno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) nužno je pogotovo u slučaju opsežnih kirurških zahvata. Bolesnici se mogu razlikovati u odgovoru na faktor VIII, ispoljavajući različita poluvremena i povrate.

Kontinuirana infuzija

Za izračun početne brzine infuzije klirens se može postići izradom preoperativne krivulje opadanja ili započeti s prosječnom populacijskom vrijednošću (3,0 – 3,5 ml/h/kg), a zatim je prilagođavati.

Brzina infuzije (u IU/kg/h) = klirens (u ml/h/kg) × željena razina faktora VIII (u IU/ml)

Klinička i *in vitro* stabilnost prilikom kontinuirane infuzije dokazana je korištenjem prijenosnih pumpi s PVC spremnikom. Helixate NexGen kao pomoćnu tvar sadrži malu količinu polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materijala. To je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene su doze 20 do 40 IU lijeka Helixate NexGen po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmak između doza ili veće doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helixate NexGen ustanovljena je u djece svih dobi. Podaci su dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih na 61 djetetu mlađem od 6 godina te neintervencijskih ispitivanja djece svih dobi.

Bolesnici s inhibitorima

U bolesnika je potrebno nadzirati stvaranje inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili se odgovarajućom dozom ne zaustavi krvarenje, potrebno je obaviti test da bi se utvrdila prisutnost inhibitora faktora VIII. Ako je prisutna razina inhibitora manja od 10 Bethesda jedinica (BU) po ml, dodatna primjena rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII mogla bi neutralizirati inhibitor te omogućiti nastavak klinički učinkovite terapije lijekom Helixate NexGen. No potrebne se doze u prisutnosti inhibitora razlikuju te ih je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom i nadzorom aktivnosti faktora VIII u plazmi. U bolesnika s titrom inhibitora većim od 10 BU ili s jakim anamnestičkim odgovorom potrebno je razmotriti mogućnost upotrebe lijeka (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-a) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Takvo liječenje može voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Helixate NexGen injicira se intravenski tijekom 2 do 5 minuta. Brzina primjene određuje se prema stupnju tolerancije bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen može se infundirati kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je izračunati prema klirensu te željenoj razini faktora VIII.

Primjer: početna brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg i klirensa od 3 ml/h/kg iznosila bi 3 IU/h/kg ako se želi postići razina faktora VIII od 100%. Da biste izračunali brzinu izraženu u ml/h, brzinu infuzije izraženu u IU/h/kg pomnožite s tjelesnom težinom/koncentracija otopine (IU/ml).

Tablica 2: Primjer izračuna brzine infuzije za kontinuiranu infuziju nakon početne bolus injekcije

	Željena razina FVIII u plazmi	Brzina infuzije IU/h/kg	Brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Koncentracija otopine rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100% (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

U slučajevima ubrzanog klirensa tijekom jačih krvarenja ili opsežnog oštećenja tkiva prilikom kirurških intervencija mogu biti potrebne veće brzine infuzije.

Nakon početnih 24 sata kontinuirane infuzije potrebno je svaki dan izračunavati klirens pomoću jednadžbe stacionarnog stanja s izmjerenom razinom faktora VIII te brzinom infuzije, i to sljedećom jednadžbom:

$\text{klirens} = \text{brzina infuzije} / \text{stvarna razina faktora VIII}$

Infuzijske vrećice tijekom kontinuirane infuzije potrebno je mijenjati svaka 24 sata.

Za uputu o pripremi za primjenu lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6 i u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa preosjetljivosti moguće su na lijek Helixate NexGen. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka te drugih ljudskih proteina osim faktora VIII (vidjeti dio 5.1).

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prestanu uzimati ovaj lijek i obrate se svom liječniku.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se liječenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kontinuirana infuzija

U kliničkom ispitivanju korištenja kontinuirane infuzije tijekom kirurških zahvata koristio se heparin za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu infuzije, kao što je praksa za sve dugotrajne venske infuzije.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici bez hemofilije kad se zgrušavanje krvi normalizira pomoću liječenja FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može staviti bolesnika najmanje u isti rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao i u populaciji osoba koje nemaju hemofiliju. Posljedično, bolesnici se moraju procijeniti i pratiti za kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka Helixate NexGen s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja lijeka Helixate NexGen na životinjama.

Trudnoća i dojenje

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena nisu dostupni podaci o primjeni lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja. Helixate NexGen stoga se u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Helixate NexGen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz lijekove s rekombinantnim faktorom VIII opaženi su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). Posebice se često mogu javiti reakcije povezane s kožom, dok se smatra da je napredovanje u tešku anafilaksiju (uključujući šok) rijetko.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući Helixate NexGen. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i preporučeni izrazi).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često: ($\geq 1/10$), (često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Učestalost nuspojava

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko / nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII (PUPs)*		Inhibicija faktora VIII (PTPs)*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu infuzije		Febrilna reakcija povezana s infuzijom (pireksija)	
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti na koži (svrbež, urtikarija i osip)		Sustavne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, mučninu, promjene krvnog tlaka i omaglicu)	
Poremećaji živčanog sustava					Disgeuzija

* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients)

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava, osim stvaranja inhibitora, u djece biti iste kao i u svim populacijskim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni na bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Farmakodinamički učinci

Određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uobičajena je metoda *in vitro* određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. U oboljelih od hemofilije APTV je uvijek produljen. Stupanj i vrijeme normalizacije APTV-a zabilježeni nakon primjene lijeka Helixate NexGen slični su vrijednostima postignutima primjenom faktora VIII dobivenog iz plazme.

Kontinuirana infuzija

Kliničko ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s hemofilijom A u kojih se radi veliki kirurški zahvat pokazalo je da se Helixate NexGen može koristiti za kontinuiranu infuziju kod operacije (prije, tijekom i poslije operacije). U tom se ispitivanju heparin koristio za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu davanja infuzije, kao i kod svake druge dugotrajne intravenske infuzije.

Preosjetljivost

Ni u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije zabilježen klinički relevantni titar protutijela na proteine miša i proteine hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima. No u nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost nastanka alergijskih reakcija na sastojke, npr. proteine miša i hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izazivanje imunološke tolerancije (ITI)

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na FVIII. Retrospektivno ispitivanje provelo se u 40 bolesnika, a 39 bolesnika bilo je uključeno u prospektivno kliničko ispitivanje na inicijativu ispitivača. Podaci pokazuju da se Helixate NexGen primjenjivao za izazivanje imunološke tolerancije. U bolesnika u kojih se postigla imunološka tolerancija, krvarenja su se ponovno mogla spriječiti ili kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, a bolesnici su mogli nastaviti s profilaktičkim liječenjem kao terapijom održavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza svih oporavaka *in vivo* zabilježenih u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Helixate NexGen dolazi do srednje vrijednosti porasta razine faktora od 2% po IU/kg tjelesne mase. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz humane plazme.

Distribucija i eliminacija

Vršna vrijednost aktivnosti faktora VIII nakon primjene lijeka Helixate NexGen opada tijekom njegove dvofazne razgradnje, a prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 15 sati. Slični su rezultati dobiveni i za faktor VIII dobiven iz plazme, čiji prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 13 sati. Dodatni su farmakokinetički parametri lijeka Helixate NexGen prilikom ubrizgavanja bolusa sljedeći: prosječno vrijeme zadržavanja [MRT (0-48)] od oko 22 sata te klirens od oko 160 ml/h. Srednji ishodni klirens 14 odraslih bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima uz kontinuiranu infuziju iznosio je 188 ml/h, što odgovara 3,0 ml/h/kg (raspon od 1,6 do 4,6 ml/h/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Čak i pri primjeni višestruko veće doze lijeka Helixate NexGen od preporučene kliničke doze (koja je povezana s tjelesnom težinom) u laboratorijskih se životinja (miša, štakora, kunića i psa) nisu očitovali nikakvi akutni ni subakutni toksični učinci.

Ispitivanja oktokoga alfa u kojima bi se primjena lijeka ponavljala, kao što su ispitivanja reproduktivne toksičnosti, kronične toksičnosti i karcinogenosti, nisu provedena zbog razvoja imunološke reakcije na heterologne bjelancevine u svih sisavaca osim ljudi.

Nisu provedena ni ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Helixate NexGen budući da za lijek koji mu je prethodio nije uočen mutageni potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6. Smiju se koristiti samo kompleti za primjenu koji se isporučuju uz lijek jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII u unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon pripreme za primjenu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Međutim, tijekom ispitivanja *in vitro*, pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni traje 24 sata na temperaturi od 30 °C u PVC vrećicama za kontinuiranu infuziju. U ispitivanjima *in vitro* pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka nakon pripreme za primjenu traje 3 sata.

Nakon pripreme za primjenu ne držati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se drži u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u ograničenom periodu od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog perioda od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja lijeka nakon pripreme za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Helixate NexGen sadrži sljedeće:

- jednu bočicu s praškom (10-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom od halogenobutla bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- jednu bočicu s otapalom (6-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom klorobutla bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- dodatno pakovanje koje sadrži sljedeće:
 - 1 uređaj za prijenos s filtrom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set za venepunkciju
 - 1 jednokratnu 5-mililitarsku štrcaljku
 - 2 tupfera natopljena alkoholom za jednokratnu primjenu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u uputi o lijeku koja se isporučuje uz Helixate NexGen.

Rekonstituirani lijek je bistra i bezbojna otopina.

Prašak Helixate NexGen smije se pripremati samo otapalom (2,5 ml (za 250 IU, 500 IU i 1000 IU) ili 5 ml (za 2000 IU i 3000 IU) vode za injekcije) priloženim u sterilnom uređaju za prijenos s filtrom Mix2Vial. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je neki proizvod u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Polagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Helixate NexGen nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon pripreme za primjenu navlači u sterilnu jednokratnu štrcaljku kroz uređaj za prijenos s filtrom Mix2Vial (oba se pribora isporučuju uz lijek). Helixate NexGen treba pripremiti i primijeniti pomoću pribora priloženog u pakiranju.

Pripremljeni lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2000.
Datum posljednje obnove: 6. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bayer Corporation (nositelj licence)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjen RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Helixate NexGen 250 IU sadržava (250 IU / 2,5 ml) = 100 IU oktokoga alfa po ml nakon pripreme za primjenu.

Helixate NexGen 500 IU sadržava (500 IU / 2,5 ml) = 200 IU oktokoga alfa po ml nakon pripreme za primjenu.

Helixate NexGen 1000 IU sadržava (1000 IU / 2,5 ml) = 400 IU oktokoga alfa po ml nakon pripreme za primjenu.

Helixate NexGen 2000 IU sadržava (2000 IU / 5 ml) = 400 IU oktokoga alfa po ml nakon pripreme za primjenu.

Helixate NexGen 3000 IU sadržava (3000 IU / 2,5 ml) = 600 IU oktokoga alfa po ml nakon pripreme za primjenu.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom, za otopinu za injekciju.

1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije.

1 bočica s 5 ml vode za injekcije.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu, primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu nemojte držati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Helixate NexGen 250 IU prašak za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

250 IU oktokoga alfa (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
500 IU oktokoga alfa (200 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
1000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
2000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).
3000 IU oktokoga alfa (600 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S 2,5 ml ili 5 ml VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upute za pripremu za primjenu lijeka Helixate NexGen pročitajte u uputi o lijeku. Iskoristite cjelokupni sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml [za pripremu za primjenu jačina 250/500/1000 IU]
5 ml [za pripremu za primjenu jačina 2000/3000 IU]

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Helixate NexGen 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Helixate NexGen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen
3. Kako primjenjivati Helixate NexGen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Helixate NexGen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Helixate NexGen i za što se koristi

Helixate NexGen kao djelatnu tvar sadrži ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te se stoga ne koristi za von Willebrandovu bolest.

Bočica sadrži suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić, kao i vodu za injekciju koja služi za pripremu za primjenu sadržaja bočice.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen

Nemojte primjenjivati Helixate NexGen

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2*)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako niste sigurni u navedeno, posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Budite posebno oprezni s lijekom Helixate NexGen te se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako:

- osjetite stezanje u prsima, omaglicu, mučninu ili nesvjesticu ili pak omaglicu prilikom ustajanja jer to mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (takozvane

anafilaktičke reakcije) na ovaj lijek. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- se uobičajenom dozom ovog lijeka ne zaustavlja krvarenje. Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, odmah se obratite liječniku.
- ste prethodno već razvili inhibitor faktora VIII te počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor vrati.
- su Vam rekli da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
- Vam treba postaviti centralni venski kateter za primjenu lijeka Helixate NexGen. Možete imati rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Liječnik može obaviti pretrage kako bi se osiguralo da se s trenutnom dozom ovog lijeka postižu odgovarajuće razine faktora VIII.

Drugi lijekovi i Helixate NexGen

Nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Svejedno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na sve dobne skupine, odrasle i djecu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu dostupni podaci o uzimanju lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja, kao niti iskustvo u pogledu plodnosti. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije vjerojatno da Helixate NexGen utječe na plodnost bolesnika i bolesnica, s obzirom na to da je djelatna tvar normalno prisutna u organizmu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Helixate NexGen sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježe naziv i broj serije lijeka.

3. Kako primjenjivati Helixate NexGen

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje kad se javi krvarenje

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Količinu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek mora odrediti prema potrebama pojedinačnog bolesnika. U određenim okolnostima, pogotovo za početnu dozu, može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih. Količina i učestalost uzimanja lijeka Helixate NexGen ovise o brojnim čimbenicima kao što su:

- tjelesna težina,

- stupanj hemofilije
- mjesto i težina krvarenja
- prisutnost inhibitora te visina titra inhibitora
- potrebna razina faktora VIII.

Prevenција krvarenja

Ako Helixate NexGen uzimate za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine svaka 2 do 3 dana. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Potrebno je povremeno provođenje laboratorijskih testova na plazmi kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije nužno je osobito u slučaju opsežnih kirurških zahvata.

Primjena u djece i adolescenata

Helixate NexGen se može koristiti u djece svih dobi.

U slučaju neuspješnog zaustavljanja krvarenja

Ako razina faktora VIII u plazmi ne dosegne očekivane vrijednosti ni se na izgled odgovarajućom dozom ne uspije zaustaviti krvarenje, postoji mogućnost da su se razvili inhibitori faktora VIII. To mora provjeriti liječnik s iskustvom.

Ako imate osjećaj da je učinak ovog lijeka prejak ili preslab, obratite se liječniku.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za zaustavljanje krvarenja biti potrebna veća količina ovog lijeka. Ako se krvarenje ne zaustavi ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati dodatni lijek – koncentrat faktora VIIa ili (aktivirani) koncentrat protrombinskog kompleksa.

Ovakvo liječenje moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju oboljelih od hemofilije A. Dodatne informacije zatražite od svojeg liječnika.

Dozu ovog lijeka koju uzimate nemojte povećavati bez dogovora s liječnikom.

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći potrebnu učestalost i vremenske razmake primjene ovog lijeka.

Nadomjesno liječenje lijekom Helixate NexGen najčešće traje tijekom cijelog života.

Kako se daje Helixate NexGen

Ovaj lijek se primjenjuje injekcijom u venu tijekom 2 do 5 minuta, ovisno o ukupnom volumenu i Vašoj razini podnošljivosti te se treba primijeniti u roku od 3 h nakon pripreme otopine.

Kako se Helixate NexGen priprema za primjenu

Koristite samo proizvode koji se nalaze u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se te komponente ne mogu koristiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koja komponenta iz pakiranja otvorena ili oštećena, nemojte ju koristiti.

Prije primjene proizvod pripremljen za primjenu morate filtrirati kako bi se odstranile moguće čestice iz otopine. **Filtrirajte** uz pomoć adaptera Mix2Vial.

Ovaj se lijek **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte koristiti otopine koje sadrže vidljive čestice ili su zamućene. Pažljivo slijedite upute koje Vam je dao liječnik i koristite **detaljne upute za pripremu za primjenu i primjenu, koje se nalaze na kraju ove upute.**

Ako primijenite više lijeka Helixate NexGen nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

Ako uzmete više lijeka Helixate NexGen 250 IU nego što ste trebali, obavijestite svojeg liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Helixate NexGen

- Odmah uzmite sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.
- **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Helixate NexGen

Nemojte prestati uzimati Helixate NexGen bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **reakcije preosjetljivosti** ili anafilaktički šok (rijetka nuspojava).

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije injekciju/infuziju je potrebno **odmah zaustaviti**. **Molimo odmah se obratite liječniku.**

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitora antitijela (vidjeti dio 2). Injektivnim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja), rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Ostale moguće nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika):

- osip/osip praćen svrbežom
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika):

- reakcije preosjetljivosti, uključujući jaku iznenadnu alergijsku reakciju (koja može uključivati koprivnjicu, mučninu, urtikariju, angioedem, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, letargiju, piskanje pri disanju ili otežano disanje, nemir, ubrzani otkucaji srca, trnce ili anafilaktički šok, npr. stezanje u prsima/osjećaj opće slabosti, omaglica i mučnina te blago sniženi krvni tlak zbog kojeg je moguća omaglica prilikom ustajanja)
- vrućica

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- disgeuzija (čudan okus)

Ako tijekom ubrizgavanja/infuzije primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- stezanje u prsima/ osjećaj opće slabosti
- omaglicu
- blagu hipotenziju (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučninu

to mogu biti prvi znakovi preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija.

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije ubrizgavanje/infuziju potrebno je **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Reakcije preosjetljivosti

Tijekom kliničkih ispitivanja ni u jednog bolesnika nije zabilježen klinički značajan titar protutijela na bjelančevine miša i bjelančevine hrčka koje su u pripravku prisutne u tragovima. U nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost alergijskih reakcija na tvari prisutne u lijeku, npr. bjelančevine miša i hrčka koje su prisutne u tragovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Helixate NexGen

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Unutar roka valjanosti navedenog na naljepnici i kad se drži u vanjskom pakiranju, ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci. Rok valjanosti ovog lijeka u tom slučaju ističe nakon 12-mjesečnog razdoblja ili datuma isteka roka valjanosti na bočici, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** držati u hladnjaku. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 5 sati. Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina mutna.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Helixate NexGen sadrži

Prašak

Djelatna je tvar ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK. Svaka bočica lijeka Helixate NexGen sadrži nominalnu količinu od 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU oktokoga alfa.

Pomoćne su tvari glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 i saharoza (pogledajte kraj dijela 2).

Otapalo

Voda za injekcije.

Kako Helixate NexGen izgleda i sadržaj pakiranja

Helixate NexGen sastoji se od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Svako pakiranje ovog lijeka sadrži medicinske proizvode za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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)1-30101-2463

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

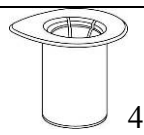
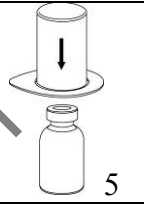
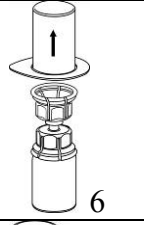
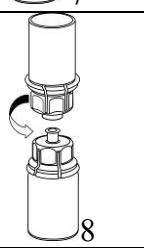
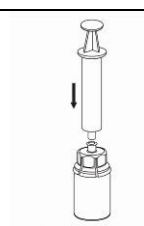
CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Detaljne upute za pripremu za primjenu i primjenu lijeka HelixateNexGen uz primjenu adaptera Mix2Vial:

1.	Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.	
2.	Obje neotvorene bočice ugrijte rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).	
3.	Prije otvaranja pakiranja s uređajem Mix2Vial uklonite zatvarače lijeka i otapala te čepove obradite antiseptičkom otopinom i osušite.	
4.	Uklonite zatvarač s pakovanja uređaja Mix2Vial. Nemojte vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja!	
5.	Postavite bočicu otapala na ravnu i čistu površinu te je čvrsto držite. Primite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem te šiljak plavog kraja adaptera ugurajte ravno prema dolje kroz čep bočice otapala.	
6.	Oprezno uklonite blister pakiranje s kompleta uređaja Mix2Vial držeći ga za obod i povlačeći okomito prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i komplet uređaja Mix2Vial.	
7.	Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom i priključenim kompletom uređaja Mix2Vial te šiljak prozirnog kraja adaptera ugurajte ravno prema dolje kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.	
8.	Jednom rukom primite komplet uređaja Mix2Vial za onu stranu na kojoj je lijek, a drugom za stranu na kojoj je otapalo te oprežno odvijte komplet u smjeru suprotnom od kazaljke na satu u dva komada. Bacite bočicu s otapalom zajedno s plavim adapterom uređaja Mix2Vial.	
9.	Polako okrecite bočicu s lijekom i prozirnim adapterom dok se sadržaj potpuno ne rastopi. Ne tresite. Prije primjene vizualno provjerite na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne.	
10.	Uvucite zraku u praznu sterilnu štrcaljku. Bočicu s lijekom držite uspravno te priključite štrcaljku na priključak "luer" uređaja Mix2Vial zavijanjem u smjeru kazaljke na satu. Ubrizgajte zrak u bočicu s lijekom.	

11.	Klip štrcaljke držite potisnutim, a zatim preokrenite sustav te povucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa.	
12.	Kada je otopina prenesena u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (s klipom okrenutim prema dolje) te odvojite prozirni adapter uređaja Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Držite štrcaljku uspravno te potiskujte klip dok se iz štrcaljke ne izbací sav zrak.	
13.	Postavite povesku na ruku.	
14.	Odredite mjesto injiciranja i pripremite ga antiseptički.	
15.	Probijte stijenku vene te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.	
16.	Pustite da krv poteče u otvoreni kraj kompleta za venepunkciju te priključite štrcaljku s otopinom. Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.	
17.	Uklonite remen za stezanje.	
18.	Ubrizgavajte otopinu u venu kroz 2 do 5 minuta, pazite cijelo vrijeme na položaj igle. Brzina injiciranja određuje se prema tome koju brzinu bolesnik može podnijeti, ali ne smije biti veća od 2,0 ml/min.	
19.	Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, uzmite novu štrcaljku s lijekom razrijeđenim prema gore navedenom postupku.	
20.	Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Otprilike 2 minute na ispruženoj ruci čvrsto držite rupčić na mjestu injiciranja. Na kraju lagano stisnite ranu previjanjem.	

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Liječenje prirođene hemofilije trenutno se temelji na preventivnoj ili prema potrebi, na zamjenskoj terapiji koagulacijskim faktorom VIII (FVIII). Zamjenska terapija faktorom VIII može se općenito razvrstati na dva velika razreda lijekova, one s faktorom VIII dobivenim iz plazme (pdFVIII) i s rekombinantnim faktorom VIII (rFVIII). U Europskoj uniji odobrena je primjena širokog raspona lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII.

Glavna komplikacija u terapiji faktorom VIII je stvaranje IgG aloprotutijela (inhibitora) koja neutraliziraju aktivnost faktora VIII te uzrokuju gubitak kontrole nad krvarenjem. Liječenje bolesnika koji su razvili inhibitore potrebno je pažljivo prilagoditi pojedincu te je moguća rezistencija na terapiju.

Terapija faktorom VIII dobivenim iz plazme i rekombinantnim faktorom VIII može dovesti do razvoja inhibitora (ispitano metodom Nijmegen testa Bethesda i određeno kao $\geq 0,6$ Bethesda jedinica (BU) za „nizak titar“ inhibitora i ≥ 5 BU za „visok titar“ inhibitora).

Do razvoja inhibitora u bolesnika s hemofilijom A koji dobivaju lijekove s faktorom VIII uglavnom dolazi u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ovi) ili minimalno liječenih bolesnika (MTP-ovi) tijekom prvih 50 dana izlaganja (ED) liječenju. Manja je vjerojatnost nastanka inhibitora u prethodno liječenih bolesnika (PTP-ovi).

Poznati čimbenici rizika za razvoj inhibitora mogu se grupirati prema čimbenicima povezanim s bolesnicima i s liječenjem:

- Čimbenici rizika povezani s bolesnicima uključuju mutaciju gena F8, težinu hemofilije, etnicitet, obiteljsku povijest razvoja inhibitora i možda građu HLA DR-a (ljudski leukocitni antigen DR).
- Čimbenici povezani s liječenjem uključuju intenzitet izloženosti, broj dana izlaganja liječenju, veću rizičnost liječenja prema potrebi u odnosu na profilaksu, osobito u kontekstu signala opasnosti kao što je trauma ili kirurški zahvat, a prvo liječenje u mlađoj životnoj dobi predstavlja veći rizik.

I dalje nije sigurno postoje li značajne razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između različitih vrsta lijekova za zamjensku terapiju faktorom VIII. Biološki je vjerojatno da postoje različitosti između lijekova u svakom razredu lijekova s faktorom VIII te slijedom toga i razlike u rizicima između pojedinih lijekova. Razred lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme sastoji se od lijekova s von Willebrandovim faktorom (VWF) ili bez njega, a oni s VWF-om sadržavaju različite razine VWF-a. Neka eksperimentalna ispitivanja ukazala su na ulogu VWF-a u sprječavanju antigen prezentirajućih stanica u prepoznavanju epitopa faktora VIII, čime se smanjuje imunogenost, iako je to i dalje spekulativno. Von Willebrandov faktor ne nalazi se u rekombinantnom faktoru VIII, ali postoji znatna heterogenost unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, na primjer zbog različitih proizvodnih procesa i širokog raspona lijekova koje su različiti proizvođači proizveli tijekom posljednjih 20 godina. Ti različiti proizvodni procesi (uključujući korištenje različitih staničnih linija za izrađivanje lijekova s rekombinantnim faktorom VIII) može teoretski dovesti do razlika u imunogenosti.

U svibnju 2016. u časopisu New England Journal of Medicine¹ objavljeno je otvoreno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje se bavilo incidencijom inhibitora u dvama razredima lijekova (s faktorom VIII dobivenim iz plazme u odnosu na lijekove s rekombinantnim faktorom VIII). Ovo ispitivanje, poznato kao SIPPET ispitivanje (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers – ispitivanje inhibitora u male djece izložene lijekovima proizvedenima iz plazme), provedeno je kako bi se ocijenio relativni rizik od inhibitora u bolesnika liječenih faktorom VIII

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)

dobivenim iz plazme u odnosu na bolesnike liječene rekombinantnim faktorom VIII. Ispitivanje je pokazalo da je incidencija svih inhibitora bila veća za 87 % u bolesnika liječenih lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u odnosu na one liječene lijekovima s faktorom VIII dobivenim iz plazme (koji su sadržavali VWF) (omjer rizika 1,87; 95 % CI, 1,17 do 2,96).

Njemački institut Paul-Ehrlich-pokrenuo je 6. srpnja 2016. postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka te zatražio od PRAC-a da ocijeni mogući utjecaj ispitivanja SIPPET na odobrenja za stavljanje u promet odgovarajućih lijekova s faktorom VIII te da izda preporuku o tome treba li ih zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati i treba li provesti mjere za smanjivanje rizika. Upućivanje je usmjereno na rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječene bolesnika.

Nastavno na nedavnu objavu ispitivanja SIPPET, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo je da ocijene mogući učinak rezultata ovog ispitivanja i druge relevantne sigurnosne podatke o razvoju inhibitora u prethodno neliječene bolesnika na odobrenja za stavljanje u promet njihovih lijekova s faktorom VIII, uključujući razmatranja o mjerama za smanjivanje rizika.

Vodeći autori ispitivanja SIPPET također su pozvani da odgovore na popis pitanja o metodama i nalazima ispitivanja te da svoje zaključke iznesu na plenarnoj sjednici PRAC-a u veljači 2017. PRAC je u donošenju zaključka također uzeo u obzir informacije koje su vodeći autori ispitivanja SIPPET dostavili tijekom upućivanja.

Klinička rasprava

Objavljena opservacijska ispitivanja

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet pozivali su se u odgovorima na niz objavljenih opservacijskih ispitivanja (između ostalih, CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) koja su nastojala ocijeniti sve razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između razreda lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII, kao i sve razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između lijekova unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII.

Ta su ispitivanja imala različite rezultate te podliježu ograničenjima opservacijskih ispitivanja, osobito mogućoj pristranosti u odabiru. Rizik od razvoja inhibitora ovisi o više uzroka (pored mogućih specifičnih rizika lijekova), a takva ispitivanja nisu uvijek bila uspješna u prikupljanju informacija o relevantnim kovarijablama i odgovarajućoj prilagodbi analize. Rezidualni zbunjujući učinci neizbježno su doveli do znatne nesigurnosti. Nadalje, tijekom vremena došlo je do promjena u proizvodnim procesima pojedinih lijekova i promjena u režimima liječenja između centara, stoga isti uvjeti usporedbe lijekova nisu uvijek mogući. Ti čimbenici stvaraju poteškoće u kontroli takvih ispitivanja i tumačenju rezultata.

U ispitivanju CANAL² nisu utvrđeni dokazi o različitosti razreda, uključujući lijekove s faktorom VIII dobivenim iz plazme koji su sadržavali znatne količine von Willebrandova faktora; za „klinički relevantne“ inhibitore prilagođeni omjer rizika bio je 0,7 (95 % CI 0,4 do 1,1), a za inhibitore visokog titra (≥ 5 BU) bio je 0,8 (95 % CI 0,4 do 1,3).

U ispitivanju RODIN/Pednet³ također nisu utvrđeni dokazi o različitosti razreda u pogledu rizika od inhibitora između svih lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII. Za „klinički relevantne“ inhibitore prilagođeni omjer rizika bio je 0,96 (95% CI 0,62 do 1,49), a za inhibitore visokog titra (≥ 5 BU/ml) bio je 0,95 (95 % CI 0,56 do 1,61). Međutim, u ispitivanju su utvrđeni dokazi povećanog rizika od inhibitora (svih i visokog titra) kod druge generacije rekombinantnog faktora VIII oktokog alfa (lijekovi Kogenate FS / Helixate NexGen) u usporedbi s

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>

trećom generacijom rekombinantnog faktora VIII oktokog alfa (isključivo prema podacima za lijek Advate).

Slično ispitivanju RODIN/Pednet, u ispitivanju UKHCDO utvrđen je znatno povećan rizik od inhibitora (svih i visokog titra) za lijekove Kogenate FS / Helixate NexGen (druga generacija rekombinantnog faktora VIII) u usporedbi s lijekom Advate (treća generacija rekombinantnog faktora VIII). No to je postalo beznačajno nakon što su isključeni bolesnici iz Ujedinjene Kraljevine (također obuhvaćeni ispitivanjem RODIN/Pednet). Također su utvrđeni dokazi povećanog rizika povezanog s lijekom Refacto AF (još jedna treća generacija rekombinantnog faktora VIII) u usporedbi s lijekom Advate, ali samo za razvoj svih inhibitora. Kao i ispitivanje UKHCDO, ispitivanje FranceCoag također nije utvrdilo statistički značajan povećan rizik povezan s bilo kojim lijekom s rekombinantnim faktorom VIII u usporedbi s lijekom Advate nakon što su isključeni bolesnici iz Francuske (također obuhvaćeni ispitivanjem RODIN/Pednet).

Prije trenutnog upućivanja zabilježeno je da je PRAC već razmatrao implikacije ispitivanja RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag za odobrenja za stavljanje u promet lijekova s faktorom VIII u EU-u. PRAC je 2013. zaključio da nalazi ispitivanja RODIN/Pednet nisu bili dostatno pouzdani da bi se mogao donijeti zaključak da su, u usporedbi s drugim lijekovima, lijekovi Kogenate FS / Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII. PRAC je 2016. razmotrio nalaze meta-analize svih triju ispitivanja (ispitivanja RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag) te je ponovno zaključio da trenutno dostupni dokazi ne potvrđuju da su lijekovi Kogenate Bayer / Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII u usporedbi s drugim lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u prethodno neliječenih bolesnika.

Ispitivanja koja su proveli nositelji odobrenja za stavljanje u promet

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su analizu razvoja inhibitora niskog i visokog titra u prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (faktor VIII < 1 %) iz svih kliničkih i opservacijskih ispitivanja njihovih lijekova, zajedno s kritičkom raspravom o ograničenjima tih ispitivanja.

Podatci su prikupljeni iz vrlo širokog raspona heterogenih ispitivanja različitih lijekova provedenih tijekom vremena. Većina je tih ispitivanja bila mala i nisu bila posebno osmišljena za procjenu rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A. Ispitivanja su imala uglavnom jednu skupinu te ne pružaju podatke potrebne za provođenje komparativne analize (između lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i lijekova s rekombinantnim faktorom VIII u obliku usporedbe razreda ili unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII). Međutim, opće procjene stopa pojave inhibitora iz tih ispitivanja pojedinačnih lijekova uglavnom su u skladu s nalazima velikih opservacijskih ispitivanja.

U većim i relevantnijim ispitivanjima lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme, zabilježene stope pojave inhibitora (često nije navedeno jesu li niskog ili visokog titra) bile su u rasponu od 3,5 % do 33 %, s većim dijelom u rasponu od 10 % do 25 %. Međutim, u mnogo slučajeva dostavljene su nedostatne informacije o metodama, populacijama bolesnika i prirodi inhibitora da bi se informacije mogle ocijeniti u kontekstu podataka objavljenih u skorije vrijeme. Za većinu lijekova s rekombinantnim faktorom VIII dostupne su novije i relevantnije informacije iz kliničkih ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima. Raspon stopa pojave inhibitora u tim ispitivanjima kreće se od 15 % do 38 % za sve inhibitore te od 9 % do 22,6 % za inhibitore visokog titra, tj. u rasponu učestalosti „vrlo često“.

PRAC je također razmotrio privremene rezultate koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili iz ispitivanja u tijeku koja provode CSL (CRD019_5001) i Bayer (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Nadalje, PRAC je pregledao klinička ispitivanja i znanstvenu literaturu o *de novo* inhibitorima u prethodno liječenih bolesnika. Analiza je pokazala da je učestalost razvoja inhibitora u prethodno liječenih bolesnika znatno niža u odnosu na prethodno neliječene bolesnike. Dostupni podatci pokazali su da se u brojnim ispitivanjima, uključujući registar EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), učestalost može razvrstati kao „manje česta“.

Ispitivanje SIPPET

Ispitivanje SIPPET bilo je otvoreno, randomizirano, multicentrično, multinacionalno ispitivanje koje je istraživalo incidenciju neutralizirajućih alo-protutijela u bolesnika s teškom prirođenom hemofilijom A (koncentracija faktora VIII u plazmi < 1 %) pri primjeni koncentrata faktora VIII dobivenog iz plazme ili rekombinantnog faktora VIII. Obuhvaćeni su bolesnici sa 42 lokacije koji su ispunjavali uvjete (< šest godina, muški, teška hemofilija A, prethodno neliječeni bilo kojim koncentratom faktora VIII ili samo minimalno liječeni komponentama krvi). Primarni i sekundarni ishodi procjenjivani u ispitivanju bili su incidencija svih inhibitora ($\geq 0,4$ BU/ml), odnosno incidencija inhibitora visokog titra (≥ 5 BU/ml).

Inhibitori su se razvili u 76 bolesnika, od kojih je 50 imalo inhibitore visokog titra (≥ 5 BU). Inhibitori su se razvili u 29 od 125 bolesnika liječenih faktorom VIII dobivenim iz plazme (20 bolesnika imalo je inhibitore visokog titra) i u 47 od 126 bolesnika liječenih rekombinantnim faktorom VIII (30 bolesnika imalo je inhibitore visokog titra). Kumulativna incidencija svih inhibitora bila je 26,8 % (interval pouzdanosti od 95 % [CI], 18,4 do 35,2) za faktor VIII dobiven iz plazme i 44,5 % (95 % CI, 34,7 do 54,3) za rekombinantni faktor VIII; kumulativna incidencija inhibitora visokog titra bila je 18,6 % (95 % CI, 11,2 do 26,0) odnosno 28,4 % (95 % CI, 19,6 do 37,2). U modelima Coxove regresije za primarni ishod svih inhibitora rekombinantni faktor VIII bio je povezan s 87 % većom incidencijom u odnosu na faktor VIII dobiven iz plazme (omjer rizika 1,87; 95 % CI, 1,17 do 2,96). Ta je povezanost dosljedno zabilježena u multivarijabilnoj analizi. Za inhibitore visokog titra omjer rizika iznosio je 1,63 (95 % CI, 0,96 do 2,98).

Ad hoc sastanak stručne skupine

PRAC je tijekom *ad hoc* sastanka razmotrio stajališta stručnjaka. Mišljenje stručne skupine bilo je da su razmotreni relevantni i dostupni izvori podataka. Stručna je skupina navela da su potrebni dodatni podatci kako bi se ustanovilo postoje li klinički relevantne različitosti u učestalosti razvoja inhibitora između različitih lijekova s faktorom VIII te da bi takve podatke u načelu trebalo prikupljati za svaki lijek zasebno jer će biti teško donijeti općenite zaključke o stupnju imunogenosti na temelju različitih razreda lijekova (rekombinantni i dobiveni iz plazme).

Stručnjaci su također smatrali da je stupanj imunogenosti različitih lijekova u cijelosti primjereno opisan uz izmjene u sažetku opisa svojstava lijeka koje je PRAC predložio, u kojima je istaknuta klinička relevantnost razvoja inhibitora (osobito inhibitora niskog titra u odnosu na inhibitore visokog titra), kao i raspon učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika. Stručnjaci su također predložili ispitivanja kojima bi se dodatno opisala imunogena svojstva lijekova s faktorom VIII (npr. mehanistička, opservacijska ispitivanja).

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

Rasprava

PRAC je zaključio da je ispitivanje SIPPET, kao prospektivno randomizirano ispitivanje, izbjeglo mnoga ograničenja izvedbe opservacijskih ispitivanja i ispitivanja na temelju registra koja su do danas provedena radi procjene rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika. Međutim, PRAC smatra da u nalazima ispitivanja SIPPET postoje nejasnoće koje onemogućuju donošenje zaključka da postoji veći rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika koji su liječeni lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u odnosu na lijekove s faktorom VIII dobivenim iz plazme koji su ispitivani u ovom kliničkom ispitivanju, kako je objašnjeno u nastavku:

- Analiza ispitivanja SIPPET ne omogućuje donošenje specifičnih zaključaka o lijeku jer se odnosi samo na mali broj određenih lijekova s faktorom VIII. Izvedba i snaga ispitivanja nisu omogućili stvaranje dostatnih podataka specifičnih za lijek te stoga ni donošenje zaključaka o riziku od razvoja inhibitora za pojedine lijekove. Konkretno, samo je 13 bolesnika (10 % od skupine koja je primila faktor VIII) primilo treću generaciju lijeka s rekombinantnim faktorom VIII. Međutim, unatoč nedostatku pouzdanih dokaza koji podupiru razlike u pogledu rizika između lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, ne mogu se isključiti razlike u rizicima jer je riječ o heterogenom razredu lijekova različitih sastava i formulacija. Stoga je prisutan visok stupanj nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja SIPPET na cijeli razred lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, osobito na lijekove s rekombinantnim faktorom VIII koji su nedavno odobreni i nisu obuhvaćeni ispitivanjem SIPPET.
- Ispitivanje SIPPET ima metodološka ograničenja, a posebno je nesigurno je li postupak randomizacije (veličina bloka = 2) doveo do pristranosti u odabiru.
- Također su postojala odstupanja od završnog protokola i plana statističke analize. Nedoumice u pogledu statistike odnose se na činjenicu da nije objavljena prethodno specificirana primarna analiza i činjenicu da je ispitivanje prekinuto u ranoj fazi nakon objave ispitivanja RODIN u kojem je na ređeno da bi lijek Kogenate FS mogao biti povezan s povećanim rizikom od stvaranja inhibitora. Iako se to nije moglo spriječiti, prekid otvorenog ispitivanja u ranoj fazi ukazuje na mogućnost pristranosti ispitivača i povećanu vjerojatnost da se utvrdi nepostojeći učinak.
- Režimi liječenja u EU-u razlikuju se od onih u ispitivanju SIPPET. Stoga je upitna relevantnost za kliničku praksu u EU-u (prema tome i za lijekove koji podliježu tom postupku). Nije sigurno mogu li se nalazi ispitivanja SIPPET ekstrapolirati na rizik od inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika u trenutačnoj kliničkoj praksi u EU-u jer su modalitet i intenzitet liječenja u prethodnim ispitivanjima navedeni kao mogući čimbenici rizika za razvoj inhibitora. Važno je napomenuti da sažetci opisa svojstava lijekova u EU-u ne uključuju izmijenjenu profilaksu (kako je utvrđeno u ispitivanju SIPPET) kao odobreno doziranje te da nije jasan učinak očite neravnoteže neodređenih drugih kombinacija modaliteta liječenja na nalaze ispitivanja SIPPET. Stoga nije sigurno bi li razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora zabilježene u ispitivanju SIPPET bile vidljive u populacijama bolesnika na standardnom liječenju u drugim zemljama u kojima se modalitet liječenja (tj. primarna profilaksa) razlikuje od one u ispitivanju. Dodatna pojašnjenja koja su pružili autori ispitivanja SIPPET nisu u potpunosti uklonila tu nesigurnost.

Nakon što je razmotrio prethodno navedene rezultate ispitivanja SIPPET, objavljenu literaturu i sve informacije koji su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili, kao i stajališta stručnjaka iznesena na *ad hoc* sastanku stručne skupine, PRAC je zaključio sljedeće:

- Utvrđen je rizik od razvoja inhibitora kod lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i lijekova s rekombinantnim faktorom VIII. Iako je u kliničkim ispitivanjima pojedinih lijekova utvrđen ograničen broj slučajeva razvoja inhibitora, riječ je uglavnom o malim ispitivanjima s metodološkim ograničenjima ili ispitivanjima čija izvedba nije primjerena za procjenu tog rizika.
- Lijekovi s faktorom VIII su heterogeni te se ne može isključiti vjerojatnost različitih stopa razvoja inhibitora između pojedinih lijekova.
- U pojedinim ispitivanjima utvrđen je širok raspon razvoja inhibitora za različite lijekove, no izravna usporedivost rezultata ispitivanja je upitna jer su tijekom vremena korištene raznolike metode ispitivanja i populacije bolesnika.
- Ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, posebno na lijekove (uključujući nedavno odobrene lijekove) koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima.
- Naposljetku, PRAC je napomenuo da do današnjeg dana većina ispitivanja koja procjenjuju razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između razreda lijekova s faktorom VIII podliježe mnoštvu mogućih metodoloških ograničenja te smatra da ne postoje jasni i dosljedni dokazi koji na temelju dostupnih podataka ukazuju na različitosti u relativnom riziku između razreda lijekova s faktorom VIII. Točnije, nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je preporučio ažuriranje dijelova 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, kao i dijelova 2. i 4. upute o lijeku za lijekove s faktorom VIII indicirane za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) kako slijedi:

- Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka treba izmijeniti kako bi uključivao upozorenje o kliničkoj važnosti nadzora razvoja inhibitora faktora VIII u bolesnika (posebice upozorenje o kliničkim posljedicama inhibitora niskog titra u odnosu na inhibitore visokog titra).

- U pogledu dijelova 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, PRAC je primijetio da se za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koja ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora, takve izjave treba ukloniti. Dostupni podatci podupiru učestalost razvoja inhibitora faktora VIII unutar raspona učestalosti „vrlo često” u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često” u prethodno liječenih bolesnika, stoga PRAC preporučuje da se sažetci opisa svojstava lijeka usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek. Za lijekove kod kojih je u dijelu 4.2. za prethodno neliječene bolesnike navedena sljedeća izjava: „< *Prethodno neliječeni bolesnici. Sigurnost i djelotvornost {(Novoizumljeno) ime} u prethodno neliječenih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.* >”, ne navodi se prethodno navedena učestalost za prethodno neliječene bolesnike. U pogledu dijela 5.1., treba ukloniti sva upućivanja na ispitivanja razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika, osim ako su ispitivanja provedena u skladu s Planom istraživanja u pedijatrijskoj populaciji ili ako ispitivanja navode pouzdane dokaze o učestalosti inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika koja je manja od „vrlo često” ili se za prethodno liječene bolesnike razlikuje od „manje često” (kako je utvrđeno u prilogima izvješća o procjeni dokumentacije o lijeku PRAC-a).

Nastavno na procjenu svih odgovora koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio za susoktokog alfa (Obizur), PRAC je mišljenja da se ishod ovog postupka upućivanja iz članka 31. ne odnosi na ovaj lijek s obzirom na indikaciju lijeka Obizur (stečena hemofilija A uzrokovana inhibicijskim protutijelima na endogeni faktor VIII) i različitu ciljnu populaciju.

Omjer koristi i rizika

Na temelju postojećih dokaza iz ispitivanja SIPPET, kao i podataka iz pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja koji su navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet, te stajališta stručnjaka iznesenih na *ad hoc* sastanku stručne skupine, PRAC je donio zaključak da postojeći dokazi ne dokazuju na jasan i dosljedan način postojanje statistički i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenih iz plazme. Ne mogu se izvesti zaključci o ulozi von Willebrandova faktora u zaštiti od razvoja inhibitora.

Budući da je riječ o heterogenim lijekovima, to ne isključuje mogućnost da će pojedini lijekovi biti povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u tekućim ili budućim ispitivanjima na prethodno neliječenim bolesnicima.

U pojedinim ispitivanjima utvrđen je širok raspon učestalosti inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika za različite lijekove, a ispitivanje SIPPET nije bilo osmišljeno za razlikovanje pojedinačnih lijekova u razredima. S obzirom na veliku razliku metoda ispitivanja i populacija bolesnika koje su tijekom vremena ispitivane, te na nedosljednost nalaza između ispitivanja, PRAC je utvrdio da sveukupni dokazi ne podupiru zaključak da razred lijekova s rekombinantnim faktorom VIII predstavlja veći rizik za razvoj inhibitora u odnosu na razred lijekova dobivenih iz plazme.

Osim toga, PRAC je primijetio da se u informacijama o lijeku za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koja ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora unutar raspona učestalosti „vrlo često” u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često” u prethodno liječenih bolesnika, PRAC preporučuje da se sažetci opisa svojstava lijeka usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII koji su indicirani za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene (dijelovi 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka).

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja preporuke PRAC-a tijekom sastanka u svibnju 2017., nositelj odobrenja za stavljanje u promet LFB Biomedicaments izrazio je neslaganje s početnom preporukom PRAC-a.

Uzimajući u obzir detaljne razloge koje je naveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet, PRAC je proveo novu procjenu dostupnih podataka u kontekstu preispitivanja.

Rasprava PRAC-a o razlozima za preispitivanje

Ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, posebno na lijekove (uključujući nedavno odobrene lijekove) koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima. Nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme.

Ukupno gledano, PRAC ostaje pri zaključku da je u dijelu 4.7. sažetka opisa svojstava lijeka potrebno navesti standardizirane informacije o učestalosti za lijekove s faktorom VIII u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika, osim ako se za određeni lijek ne dokaže drugi raspon učestalosti u pouzdanim kliničkim ispitivanjima, sa sažetcima rezultata navedenima u dijelu 5.1.

Stručno savjetovanje

PRAC se savjetovao na *ad hoc* sastanku stručne skupine o nekim aspektima koji su bili dio detaljnih razloga koje je podnio LFB Biomedicaments.

Ukupno gledano, stručna skupina poduprla je početne zaključke PRAC-a te je donijela zaključak da je u predloženim informacijama o lijeku navedena dostatna razina informacija kako bi se propisivače lijeka i bolesnike na odgovarajući način izvijestilo o riziku od razvoja inhibitora. Osim informacija o lijeku, nije preporučena dodatna komunikacija o faktorima rizika za razvoj inhibitora ni o dodatnim mjerama za smanjivanje rizika.

Skupina je također donijela zaključak da u sažetku opisa svojstava lijeka ne treba navoditi podatke o učestalosti inhibitora specifične za svaki pojedini lijek jer dostupna ispitivanja nisu primjerene snage za donošenje točnih zaključaka o apsolutnoj učestalosti svakog lijeka ni o relativnoj učestalosti inhibitora između lijekova.

Stručnjaci su istaknuli da treba poticati suradnju između akademske zajednice, industrijskog sektora i regulatora kako bi se putem registara prikupili usklađeni podatci.

Zaključci PRAC-a

Kao zaključak, nastavno na početnu procjenu i postupak preispitivanja, PRAC ostaje pri zaključku da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene (dijelovi 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka).

PRAC je 1. rujna 2017. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII (vidi prilog I. i Prilog A).
- PRAC je pregledao sve dostavljene podatke u pogledu rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječeni bolesnika za razrede lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i faktorom VIII dobivenim iz plazme. To obuhvaća objavljenu literaturu (ispitivanje SIPPET⁶), podatke izrađene u pojedinim kliničkim ispitivanjima i niz opservacijskih ispitivanja koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, uključujući podatke izrađene u velikim multicentričnim kohortnim ispitivanjima, podatke koje su dostavila nacionalna nadležna tijela država članica, kao i odgovore koje su pružili autori ispitivanja SIPPET. PRAC je također razmotrio razloge koje je LFB Biomedicaments podnio kao osnovu zahtjeva za preispitivanje preporuke PRAC-a i stajališta iznesena na dvama sastancima stručne skupine održanima 22. veljače i 3. kolovoza 2017.
- PRAC je napomenuo da ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je ukupno uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, a posebno na lijekove koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima.
- PRAC je također zaključio da do danas provedena ispitivanja podliježu mnoštvu metodoloških ograničenja te da, ukupno gledano, ne postoje jasni i dosljedni dokazi koji na temelju dostupnih podataka ukazuju na različitosti u relativnom riziku između razreda lijekova s faktorom VIII. Točnije, nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme. Budući da je riječ o heterogenim lijekovima, to ne isključuje mogućnost da će pojedini lijekovi biti povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u tekućim ili budućim ispitivanjima na prethodno neliječeni bolesnicima.
- PRAC je napomenuo da je utvrđena djelotvornost i sigurnost lijekova s faktorom VIII koji su indicirani za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A. Na temelju dostupnih podataka, PRAC je zaključio da je potrebno ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove s faktorom VIII. Dio 4.4. treba izmijeniti kako bi uključivao upozorenje o kliničkoj važnosti nadzora razvoja inhibitora faktora VIII u bolesnika. U pogledu dijelova 4.8. i 5.1., PRAC je primijetio da se za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koji ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Rezultate kliničkih ispitivanja koja nisu dostatno pouzdana (npr. koja podliježu metodološkim ograničenjima) treba izostaviti iz informacija o lijeku za lijekove s faktorom VIII. Sukladno tome, PRAC je preporučio izmjene informacija o lijeku. Osim toga, budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora unutar raspona učestalosti „vrlo često” u prethodno neliječeni bolesnika i „manje često” u prethodno

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

liječenih bolesnika, PRAC je preporučio da se informacije o lijeku za te lijekove usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek.

Stoga je PRAC zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII ostaje povoljan te je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Lijek koji više nije odobren