

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg névlegesen 250/500/1000/2000/3000 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörccsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

Egy ml Helixate NexGen 250 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 500 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 1000 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 2000 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 3000 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak. A Helixate NexGen fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.
Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5

II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) = $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

1. Táblázat: Vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
Vérzés		
Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20 - 40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30 - 60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60 - 100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
Sebészeti beavatkozás		
<i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30 - 60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80 - 100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetnek megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző a felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

Folyamatos infúzió

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml).

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A Helixate NexGen segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Helixate NexGen 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

Speciális populációk

Gyermekek

A Helixate NexGen biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

Inhibitorok jelenléte

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor milliliterenként 10 Bethesda-egységnél (BE) kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitor, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a Helixate NexGen készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Helixate NexGen készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

Folyamatos infúzió

A Helixate NexGen készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

2. Táblázat: Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra		
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml		
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a Helixate NexGen alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetben a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt

betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerkezeléskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorról végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden Helixate NexGen beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Helixate NexGen egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Helixate NexGen készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Helixate NexGen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotóniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsirosadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

VIII-as faktorról – így például Helixate NexGen készítménnyel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. Táblázat Amellékhatások gyakorisága

MedDRA szerinti szervrendszer osztályozás	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII as faktorok gátlása (inhibitorok) (PUP)*		VIII as faktorok gátlása (inhibitorok) (PTP)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

* A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek

Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyvezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vézésellenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegnek beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhethet a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplastin idő (aPTI) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTI minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTI normalizálódásának a Helixate NexGen alkalmazását követően megfigyelt mérteke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőttek végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a Helixate NexGen folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

Túlérzékenység

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hirsögfehérjével szemben. Az összetevőkkel, pl. a készítményben nyomokban lévő egér- és hirsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegek esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy Helixate NexGen-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett Helixate NexGen alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a Helixate NexGen alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Eloszlás és elimináció

A Helixate NexGen beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A Helixate NexGen további

farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-idő [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Helixate NexGen ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-oktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a Helixate NexGen mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a Helixate NexGen elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin
Nátrium-klorid
Kalcium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.
Beadáshoz csak a mellékelt készlet használható, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni!
Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 órás alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 órás kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Helixate NexGen minden egyes csomagolási egysége a következőket tartalmazza:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg (6 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, klór-butil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- egy további csomag, amelynek tartalma:
 - 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
 - 1 db egyszerhasználatos 5 ml-es fecskendő
 - 2 db egyszer használatos alkoholos törlőkendő

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges intézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a Helixate NexGen készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A feloldott gyógyszer tiszta és színtelen oldat.

A Helixate NexGen por csak a mellékelt oldószerral (250 NE-hez, 500 NE-hez és 1000 NE-hez) vagy 5 ml (2000 NE-hez és 3000 NE-hez) készíthető el, a mellékelt steril Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz segítségével. Infúzió céljára a készítményt aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a Helixate NexGen készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Elkészítés után az oldatot a steril, Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszközön kell keresztül szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve). A Helixate NexGen-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI
TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS
HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verziójában részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml Helixate NexGen 250 NE visszaoldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 500 NE visszaoldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 1000 NE visszaoldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 2000 NE visszaoldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml Helixate NexGen 3000 NE visszaoldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.
1 db 2,5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.
1 db 5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Helixate NexGen 250 NE por oldatos injekcióhoz

Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE alfa-oktokog (feloldás után 100 NE/ml).

500 NE alfa-oktokog (feloldás után 200 NE/ml).

1000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).

2000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).

3000 NE alfa-oktokog (feloldás után 600 NE/ml).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,5 ML VAGY 5 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Helixate NexGen feloldásához, lásd a betegájékoztatót. Az injekciós üveg teljes tartalma felhasználandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml [250/500/1000 NE hatáserősségek feloldásához]

5 ml [2000/3000 NE hatáserősségek feloldásához]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Helixate NexGen 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen , és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Helixate NexGen alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Helixate NexGen készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Helixate NexGen rekombináns humán VIII. Véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A Helixate NexGen vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Az injekciós üveg száraz, fehér vagy halványsárga port, illetve masszát, valamint injekcióhoz való vizet tartalmaz, melyet az injekciós üveg tartalmának feloldásához kell felhasználni.

2. Tudnivalók Helixate NexGen alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Helixate NexGen készítményt,

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
 - ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.
- Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Helixate NexGen fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg. Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem kontrollálható Önnél, illetve gyermekénél a Helixate NexGen-el, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- a Helixate NexGen beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség. A centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények kockázata állhat fenn, beleértve a helyi fertőzéseket, a baktériumok véráramba kerülését (bakterémia), valamint a kanul bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrögöt (trombózis).

Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.

Egyéb gyógyszerek és a Helixate NexGen

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvat intézkedések minden életkorú felnőttre és gyermekekre vonatkoznak.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Helixate NexGen nincs hatással a férfi vagy női termékenységre, mivel a hatóanyaga a testben természetes módon jelen van.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

A Helixate NexGen nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mml (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentesnek tekintendő.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen készítményt?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a nővért.

Vérzés kezelése

Orvosa ki fogja számítani a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Azt, hogy mennyi Helixate NexGen-t kell alkalmaznia és milyen gyakorisággal kell használnia több tényező befolyásolja, mint például:

- az Ön testtömege
- az Ön hemofíliájának súlyossága
- a vérzés helye és súlyossága
- az inhibitorok megléte és mennyisége és milyen magas a titráció
- a szükséges VIII. faktor szint

Vérzés megelőzése

Ha a Helixate NexGen-t a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Gyermekek és serdülők

A Helixate NexGen bármilyen életkorú gyermeknél alkalmazható.

Ha a vérzés nem állítható el

Amennyiben a VIII. faktor várható aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérben VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Inhibitorok jelenléte

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérben VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

A beadás sebessége

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injektálási sebesség: 2 ml/perc).

A kezelés időtartama

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia.

A Helixate NexGen készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

Hogyan kell beadni a Helixate NexGen-t

Ez a gyógyszert a vénába kell beadni injekció formájában, 2 - 5 percen keresztül, a teljes mennyiségtől függően és az Ön kényelmének megfelelően, és 3 órán belül a feloldást követően fel kell használnia.

Hogyan kell a Helixate NexGen-t a beadáshoz előkészíteni

Kizárólag a készítmény minden egyes csomagjához mellékelt eszközöket (üveg adapter, oldószert és vénapunkciós készletet tartalmazó előretöltött fecskendő) használja. Ha ezek az eszközök nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.

Az oldatban esetlegesen előforduló részecskék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie! **A szűrést** a Mix2Vial adapter használatával végezheti el.

A beépített szűrő miatt a mellékelt vénapunkciós készletet tilos vérvételre használni!

Ez a gyógyszer **nem** keverhető más infúziós oldattal. Ne használja az oldatot, ha látható részecskéket tartalmaz vagy homályos. Kövesse a szigorúan a kezelőorvosa utasításait és alkalmazza a készítményt **a részletes utasítások szerint a feloldásra és az injekció beadására , amelyet a betegtájékoztató végén talál.**

Ha az előírtnál több Helixate NexGen készítményt alkalmazott

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be. Ha az előírtnál több Helixate NexGen készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Helixate NexGen készítményt

- Azonnal folytassa a következő adaggal, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abba kívánja hagyni a Helixate NexGen alkalmazását

Ne hagyja abba a Helixate NexGen alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül többi mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknek ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

További lehetséges mellékhatások:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik)

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik)

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szívverés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az ízérzékelés zavara (különös íz)

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió beadását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

Túlérzékenységi reakciók

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Helixate NexGen készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A címkén jelzett lejárat időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

Feloldás után hűtőszekrényben **nem** tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárat idő (Felhasználható:) után **ne** alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert **ne** dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Helixate NexGen készítmény

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. Humán véralvadási faktor (alfa-oktokog). Minden üveg Helixate NexGen 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE oktogon alfát tartalmaz.

Egyéb összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (lásd a 2. pont végét).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz

Milyen a Helixate NexGen külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Helixate NexGen készítmény kiszerelése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta. Az előretöltött fecskendő injekcióhoz való vizet tartalmaz az üveg tartalmának a feloldáshoz. A Helixate NexGen készítmény minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

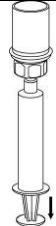
Tel: +44(0)1444 447405

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma : {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Részletes utasítások Helixate NexGen feloldásra és az injekció beadására a Mix2Vial adapter használatával

1.	Szappannal és meleg vízzel alaposan mossa meg a kezét.	
2.	Mindkét bontatlan injekciós üveget melegítse a tenyerében kellemes (37°C-nál nem magasabb) hőmérsékletre.	
3.	A terméket és az oldószert tartalmazó injekciós üveg lepattintható kupakjainak középső részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje le a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.	
4.	A fedőfólia lehúzásával nyissa ki a Mix2Vial csomagot. Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buboréksomagolásból!	
5.	Helyezze az oldószert tartalmazó injekciós üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa szorosan. Fogja meg a Mix2Vial-t a buboréksomagolással együtt, és a kék adapter végén levő tűskét nyomja egyenesen le az oldószert tartalmazó injekciós üveg dugóján át.	
6.	Óvatosan távolítsa el a Mix2Vial buboréksomagolását oly módon, hogy megfogja a peremét és függőlegesen felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buboréksomagolást húzza el, és nem a Mix2Vial áttöltőeszközt.	
7.	A készítményt tartalmazó injekciós üveget helyezze egy sima, szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveg a rajta lévő Mix2Vial áttöltő eszközzel együtt fordítsa meg, és az átlátszó adapter végén levő tűskét nyomja egyenesen le a készítményt tartalmazó injekciós üveg dugóján át. Az oldószert automatikusan átfolyik a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.	
8.	Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószert üveghez csatlakozó részét, és óvatosan az óramutató járásával ellentétesen csavarja szét két részre. Távolítsa el az oldószert tartalmazó injekciós üveget a ráragasztott kék Mix2Vial adapterrel együtt.	
9.	Óvatosan mozgassa körbe-körbe a készítményt tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó átlátszó adapterrel együtt, amíg a készítmény teljesen feloldódott. Ne rázza fel az üveget. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható szemcséket tartalmaz, vagy zavaros.	
10.	Szívjon levegőt egy üres, steril fecskendőbe. Miközben a készítményt tartalmazó injekciós üveg függőlegesen áll, az óramutató járásával megegyezően irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőt a Mix2Vial Luer-Lock csatlakozójához. Nyomjon levegőt a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.	

11. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.	
12. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és az óramutató járásával ellentétesen csavarva válassza le az átlátszó Mix2Vial adaptert a fecskendőről. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik fecskendőből.	
13. Tegye fel az érszorító gumit.	
14. Döntse el, hova adja be az injekciót, és fertőtlenítse le a szúrás helyét.	
15. Szűrje át a vénát és rögzítse a vénapunkcióra szolgáló készletet ragtapasszal.	
16. Hagyja, hogy a vér visszaáramoljon a vénapunkcióra szolgáló készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldattal teli fecskendőhöz. Ügyeljen arra, hogy a fecskendőbe ne kerüljön vér.	
17. Távolítsa el az érszorító gumit.	
18. 2-5 perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége olyan legyen, ami Önnek kényelmes, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.	
19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon egy új, a fent leírt módon feloldott készítménnyel töltött fecskendőt.	
20. Ha újabb adag beadása nem szükséges, távolítsa el a vénapunkcióra szolgáló készletet és a fecskendőt. Nyújtott karján körülbelül 2 percig szorítson egy géz- vagy vattagombócot az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorító kötetést a beadás helyére, és szükség esetén használjon ragtapaszt is.	

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A kongenitális haemophilia kezelése jelenleg a VIII-as véralvadási faktorról (FVIII) végzett, profilaktikus vagy szükség szerinti helyettesítő terápián alapul. Az FVIII helyettesítő terápiát alapvetően a készítmények két széleskörű osztályára lehet felosztani: plazmából kivont (pdFVIII) és rekombináns (rFVIII) FVIII. Az Európai Unióban számtalan különböző pdFVIII és rFVIII készítmény van forgalomban.

Az FVIII-kezelés fő szövődménye az IgG alloantitestek (inhibitorok) megjelenése, amelyek semlegesítik az FVIII hatását, ezáltal a vérzés kontrolljának elvesztését eredményezik. Gondos, egyéni menedzselést igényel azoknak a betegeknek a kezelése, akiknél inhibitorok alakultak ki, és ezek a betegek rezisztensek lehetnek a terápiára.

A pdFVIII- és rFVIII-kezelés egyaránt inhibitorok kialakulásához vezethet (a Bethesda-vizsgálat Nijmegen-módszerével vizsgálták, és $\geq 0,6$ Bethesda-egységben (BU) állapították meg az inhibitorok „alacsony titerét”, >5 BU-ban pedig az inhibitorok „magas titerét”).

Az FVIII-készítményeket kapó, haemophilia A-ban szenvedő betegeknél leginkább a korábban nem kezelt betegeknél vagy minimálisan kezelt betegeknél (akik a kezelés első 50 napján belül vannak) alakulnak ki inhibitorok. Kevésbé valószínű az inhibitorok megjelenése a korábban kezelt betegeknél.

Az inhibitorképződés ismert kockázati tényezőit beteggel kapcsolatos és kezeléssel kapcsolatos tényezőkre lehet felosztani:

- A beteggel kapcsolatos kockázati tényezők közé tartozik az F8 génmutáció típusa, a haemophilia súlyossága, az etnikai hovatartozás, a családi kórelőzményben szereplő inhibitorképződés, valamint a lehetséges HLA-DR (humán leukocita antigén - D-antigén) kapcsolatos tulajdonság.
- A kezeléssel kapcsolatos tényezők közé tartozik az expozíció intenzitása, az expozíciós napok száma, a profilaxisnál nagyobb kockázatot jelentő, szükség szerinti kezelés, különösen az olyan veszélyjelek esetében, mint a trauma vagy műtét, illetve a fiatal életkor az első kezelésnél magasabb kockázatot jelent.

Hogy vajon jelentős különbség van-e az inhibitorképződés kockázatában az FVIII helyettesítő készítmények különböző típusai között, továbbra is bizonytalan. Az egyes FVIII osztályokban a készítmények közötti különbségek és ennek következtében az egyes készítmények kockázatának eltérései biológiailag valószínűek. A pdFVIII osztály von Willebrand-faktort (VWF) tartalmazó és nem tartalmazó készítményekből állnak, és a VWF-tartalmú készítményekben a VWF-szintek eltérőek. Egyes kísérleti vizsgálatok arra utaltak, hogy a VWF szerepet játszik az FVIII-epitópok antigén-prezentáló sejtek általi felismerés elleni védelmében, ezáltal csökkenti az immunogenitást, bár ez még elméleti. A VWF nincs jelen az rFVIII-készítményekben, azonban jelentős heterogenitás figyelhető meg az rFVIII osztályon belül, például a különböző alkalmazott gyártási folyamatok miatt, és az elmúlt 20 évben számos készítményt állítottak elő különböző gyártók. Ezek az eltérő gyártási folyamatok (beleértve az rFVIII készítmények előállításához használt, különböző sejtvonalakat) elméletben különböző immunogenitást eredményezhetnek.

2016 májusában egy nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollált vizsgálatot publikáltak a New England Journal of Medicine című folyóiratban¹, amelynek célja a két csoport (pdFVIII és rFVIII) esetében az inhibitorok előfordulási gyakoriságának meghatározása volt. Ezt a vizsgálatot, amely a SIPPET vizsgálat nevet kapta („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers”; az inhibitorok vizsgálata plazmakészítményeknek kitett kisgyermeknél), azért végezték, hogy értékeljék az inhibitorok relatív kockázatát a pdFVIII készítményekkel kezelt betegeknél az rFVIII készítményekkel összehasonlítva. Azt találták, hogy az rFVIII készítményekkel kezelt betegeknél 87%-kal magasabb

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)

volt az összes inhibitor gyakorisága, mint a (VWF-et tartalmazó) pdFVIII készítményekkel kezelteknél (relatív házárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96).

2016. július 6-án a német Paul-Ehrlich-Institut a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a SIPPET vizsgálat eredményeinek lehetséges hatását a releváns FVIII készítmények forgalomba hozatali engedélyeire, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy azokat fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, illetve be kell-e vezetni kockázatcsökkentő intézkedéseket. A betérjesztés a korábban nem kezelt betegeknek jelentkező inhibitorképződés kockázatára összpontosít.

A SIPPET vizsgálatról szóló, friss közlemény mellett a forgalombahozatali engedély jogosultjait arra kérték, hogy vizsgálják meg ezen tanulmány eredményeinek és a korábban nem kezelt betegeknek jelentkező inhibitorképződésre vonatkozó bármely egyéb, releváns biztonságossági adat lehetséges hatását az FVIII készítményük forgalombahozatali engedélyére, beleértve a kockázatminimálizáló intézkedések mérlegelését.

A SIPPET vizsgálat vezető szerzőit szintén meghívták, hogy válaszoljanak egy sor kérdésre a vizsgálati módszerekkel és eredményekkel kapcsolatosan és mutassák be a következtetéseiket a PRAC 2017 februári plenáris ülésén. A döntéshozatal során a PRAC figyelembe vette a SIPPET vizsgálat vezető szerzői által a betérjesztés során benyújtott információkat is.

Klinikai megbeszélés

Publikált megfigyeléses vizsgálatok

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak válasza számos publikált megfigyeléses vizsgálatra (többek között a CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) hivatkoztak, amelyekben az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát kísérelték meg értékelni a pdFVIII és rFVIII készítmények osztályai között, valamint az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát az rFVIII osztályon belüli készítmények között.

Ezek a vizsgálatok különböző eredményekhez vezettek, és a megfigyeléses vizsgálatok korlátai, és különösen lehetséges kiválasztási elfogultság jellemzik azokat. Az inhibitorképződés kockázata több tényező (a vélelmezett készítményspecifikus kockázatoktól eltekintve), és az ilyen vizsgálatok nem mindig voltak képesek információkat gyűjteni a releváns kovariánsokról, valamint megfelelő módon testre szabni az elemzéseket; a fennmaradó zavaró tényezők elkerülhetetlenül jelentős bizonytalanságot képeznek. Továbbá idővel módosult az egyes készítmények gyártási folyamata és változott a kezelési rend a centrumokban, ezért a „hasonlót a hasonlóval” összehasonlítás a készítmények között nem mindig lehetséges. Ezek a tényezők uralják az ilyen vizsgálatokat, és az eredmények értelmezése kihívást jelent.

A CANAL vizsgálat² nem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre, beleértve a jelentős memysiségű von Willebrand-faktort tartalmazó pdFVIII készítményeket; a „klinikailag releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív házárd 0,7 (95% CI 0,4-1,1) volt, a magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU) esetében pedig 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

A RODIN/Pednet vizsgálat³ sem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre az inhibitorok kockázatát illetően az összes pdFVIII és az összes rFVIII között; a „klinikailag releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív házárd 0,96 (95% CI 0,62-1,49) volt, a magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU/ml) esetében pedig 0,95 (95% CI 0,56-1,61). Azonban a vizsgálat igazolta az inhibitorok fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a második generációs rFVIII alfa-oktokog (Kogenate

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>

FS/Helixate NexGen) esetében a harmadik generációs rFVIII alfa-oktokoghoz képest (amelyet kizárólag az Advate-ra vonatkozó adatok vezettek).

Hasonlóan a RODIN/Pednet vizsgálatához, az UKHCDO vizsgálat igazolta az inhibitorok szignifikáns, fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a Kogenate FS/Helixate NexGen (második generációs rFVIII) esetében az Advate-hoz (harmadik generációs rFVIII) képest. Bár ez nem szignifikánssá vált, amikor a (RODIN/Pednet vizsgálatba is bevont) brit betegeket kizárták. Bizonyíték volt a fokozott kockázatra a Refacto AF (egy másik, harmadik generációs rFVIII) esetében is az Advate-hoz képest, azonban csak az összes inhibitorképződés tekintetében. Az UKHCDO vizsgálatához hasonlóan a FranceCoag vizsgálat sem talált statisztikailag szignifikáns, fokozott kockázatot bármely rFVIII készítménnyel kapcsolatban az Advate-tal összehasonlítva, ha a (RODIN/Pednet vizsgálatban is résztvevő) francia betegeket kizárták.

A jelenlegi betérjesztést megelőzően megjegyezték, hogy a PRAC már figyelembe vette a RODIN/Pednet, az UKHCDO és a FranceCoag vizsgálatokat az FVIII készítmények uniós forgalombahozatali engedélyével kapcsolatosan. 2013-ban a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a RODIN/Pednet eredmények nem kellően szilárdak annak a következtetésnek az alátámasztásához, miszerint a Kogenate FS/Helixate NexGen esetén a többi készítményhez képest magasabb a kockázata a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának. 2016-ban a PRAC megvizsgálta a három vizsgálat (RODIN/Pednet, UKHCDO és FranceCoag vizsgálatok) metaanalízisének eredményeit, és ismételt arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem erősítik meg, hogy a Kogenate Bayer/Helixate NexGen a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának magasabb kockázatával társul a többi rekombináns VIII-as faktor készítménnyel összehasonlítva korábban nem kezelt betegeknél.

A forgalombahozatali engedély jogosultjai által szponzorált vizsgálatok

A forgalombahozatali engedély jogosultjai az alacsony és magas titerű inhibitorok kialakulásának elemzését nyújtotta be korábban nem kezelt, súlyos haemophilia A-ban (FVIII < 1%) szenvedő betegek esetében a készítményeikkel végzett, összes klinikai vizsgálatból és megfigyeléses vizsgálatból, az ezen vizsgálatok korlátaira vonatkozó, kritikus megbeszéléssel együtt.

Az adatok a készítmények és az idő tekintetében nagyon sok, heterogén vizsgálatból származtak. A vizsgálatok közül több kisméretű volt és nem kifejezetten arra tervezték, hogy az inhibitorok kockázatát értékeljék a súlyos haemophilia A-ban szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél. A vizsgálatok többségében egykarmúak voltak és nem szolgáltatott adatokat az összehasonlító elemzés elvégzéséhez (a pdFVII és rFVIII között az osztályok összehasonlításához, illetve az rFVIII osztályon belül). Azonban az inhibitorok arányának általános becsült értékei ezekből a vizsgálatokból az egyes készítmények vonatkozásában hozzávetőleg összhangban állnak a nagyméretű megfigyeléses vizsgálatok eredményeivel.

A pdFVII készítményekkel végzett, nagyobb és relevánsabb vizsgálatok esetében a megfigyelt inhibitorarányok (gyakran a magas vagy alacsony titer jelölése nélkül) 3,5-33% között mozogtak, többségében 10-25% körül voltak. Ugyanakkor sok esetben kevés információ állt rendelkezésre a módszerekről a betegcsoportokról és az inhibitorok természetéről, hogy az információkat a frissebb publikált adatok kontextusában értékeljék. A legtöbb rFVIII készítmény esetében újabb és relevánsabb információk állnak rendelkezésre a korábban nem kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból. Ezekben a vizsgálatokban az inhibitorok aránya 15-38% között mozgott az összes inhibitor, illetve 9-22,6% között a magas titerű inhibitorok esetében; azaz a „nagyon gyakori” tartományon belül.

A PRAC továbbá megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által a folyamatban lévő vizsgálatokból benyújtott, köztes eredményeket a CSL-től (CRD019_5001) és a Bayertől (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Továbbá a PRAC tanulmányozta a klinikai vizsgálatokat és a tudományos szakirodalmat a korábban kezelt betegeknél jelentkező, *de novo* inhibitorokkal kapcsolatosan. Az elemzés az igazolta, hogy az

inhibitorképződés gyakorisága jóval alacsonyabb a korábban kezelt betegeknél, mint a korábban nem kezelt betegeknél. A rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy számos vizsgálatban, beleértve az EUHASS regisztert (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), a gyakoriság „nem gyakoriként” jelölhető meg.

A SIPPET vizsgálat

A SIPPET vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, multinacionális vizsgálat volt, amelyben a semlegesítő alloantitestek gyakoriságát tanulmányozták a súlyos, kongenitális haemophilia A-ban szenvedő (plazma FVIII koncentráció < 1%) betegeknél pdFVIII vagy rFVIII koncentrátumok alkalmazása esetén. Az alkalmas betegeket (<6 éves, fiú, súlyos haemophilia A, korábban semmilyen FVIII koncentrátummal nem kezelték vagy csak minimális kezelést kapott vérkomponensekkel) 42 helyszínen vonták be a vizsgálatba. A vizsgálatban értékelt, primer és szekunder kimenetel az összes inhibitor ($\geq 0,4$ BU/ml) gyakorisága, illetve a magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU/ml) gyakorisága volt.

Inhibitorok 76 betegnél alakultak ki, akik közül 50-nél magas titerű inhibitorok (≥ 5 BU/ml) jelentek meg. A pdFVIII készítményekkel kezelt 125 beteg közül 29-nél (20 betegnél voltak magas titerű inhibitorok), az rFVIII készítményekkel kezelt 126 beteg közül pedig 47-nél jelentek meg inhibitorok (30 betegnél voltak magas titerű inhibitorok). Az összes inhibitor kumulatív gyakorisága 26,8% volt (95%-os konfidencia intervallum [CI], 18,4-35,2) a pdFVIII esetében és 44,5% (95% CI, 34,7-54,3) az rFVIII esetében; a magas titerű inhibitorok kumulatív gyakorisága 18,6% (95% CI, 11,2-26,0), illetve 28,4% (95% CI, 19,6-37,2) volt. Az összes inhibitor primer végpontja esetében a Cox regressziós modellekben az rFVIII készítmények 87%-kal magasabb gyakorisággal társultak, mint a pdFVIII (relatív házárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Ez az összefüggés következetesen megfigyelhető volt a többváltozós elemzésben. A magas titerű inhibitorok esetében a relatív házárd 1,69 volt (95% CI 0,96-2,98).

Ad hoc szakértői csoport ülése

A PRAC figyelembe vette a szakértők által egy *ad hoc* ülésen kifejtett nézeteket. A szakértői csoport azon a véleményen volt, hogy a releváns, rendelkezésre álló adatforrásokat figyelembe vették. A szakértői csoport azt javasolta, hogy további adatokra van szükség annak meghatározására, hogy van-e klinikailag releváns különbség az inhibitorképződés gyakoriságát illetően a különböző VIII-as faktor készítmények között, és hogy – ebben – az ilyen adatokat külön-külön kellene gyűjteni az egyes készítmények vonatkozásában, mivel az immunogenitás mértéke nehezen általánosítható a készítmények osztályai között (vagyis rekombináns kontra plazmából kivont).

A szakértők abban is egyetértettek, hogy a különböző készítmények immunogenitásának mértékét összességében megfelelően írták le az alkalmazási előírás PRAC által javasolt módosításaival, hangsúlyozva az inhibitorképződés klinikai relevanciáját (különösen az alacsony titerű inhibitorok magas titerűvel való összehasonlítása), valamint korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori” korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” gyakoriságot. A szakértők vizsgálatokat is javasoltak, amelyek tovább karakterizálhatnák a VIII-as faktor készítmények immunogén jellemzőit (például mechanisztikus, megfigyeléses vizsgálatok).

Megbeszélés

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, Peyvandif 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.

A PRAC úgy vélte, hogy a SIPPET vizsgálat prospektív, randomizált vizsgálatként elkerülte az azokra megfigyelés és regiszter alapú vizsgálatokra jellemző, számos tervezési korlátot, amelyeket eddig a korábban nem kezelt betegeknél az inhibitorképződés kockázatának értékelésére végeztek.

Ugyanakkor a PRAC azon a véleményen van, hogy olyan bizonytalanságok állnak fenn a SIPPET vizsgálat eredményeivel kapcsolatban, amelyek eleve kizárják azt a következtetést, hogy magasabb lenne az inhibitorképződés kockázata a korábban nem kezelt betegeknél rFVIII készítmények esetén, mint a vizsgálatban tanulmányozott pdFVIII készítmények esetén az alábbiakban részletezettek szerint:

- A SIPPET elemzés nem teszi lehetővé készítményspecifikus következtetések levonását, mivel csupán bizonyos, kis számú FVIII készítményt érint. A vizsgálatot nem arra tervezték és statisztikai ereje nem volt megfelelő ahhoz, hogy elégséges készítményspecifikus adatokat generáljon, és így következtetést lehessen levonni az inhibitorképződés kockázatára vonatkozóan az egyes készítmények esetében. Nevezetesen csupán 13 beteg (az FVIII-kar 10%-a) kapott harmadik generációs rFVIII készítményt. Ugyanakkor az rFVIII készítmények között eltérő kockázatokat alátámasztó, szilárd bizonyítékok hiánya ellenére a kockázatok eltérése nem zárható ki, mivel ez egy heterogén gyógyszerosztály eltérő összetétellel és gyógyszerformákkal. Ezért nagyfokú a bizonytalanság a SIPPET eredményeinek az egész rFVIII osztályra történő extrapolációját illetően, különösen az utóbb engedélyezett rFVIII készítmények esetében, amelyek nem szerepeltek a SIPPET vizsgálatban.
- A SIPPET vizsgálat módszertani korlátokkal bír, különös bizonytalansággal a tekintetben, hogy a randomizációs folyamat (2 elemből álló blokk) vajon kiválasztási elfogultságot jelentett-e a vizsgálatban.
- Eltérték a végleges protokolltól és a statisztikai elemzési tervtől is. A statisztikai aggályok közé tartozik az a tény, hogy előre meghatározott primer elemzést nem publikáltak, valamint az, hogy a vizsgálatot korán leállították a RODIN vizsgálat publikációját követően, amely arra utalt, hogy a Kogenate FS az inhibitorképződés fokozott kockázatával mutathat összefüggést. Bár ezt nem lehetett volna megelőzni, egy nyílt elrendezésű vizsgálat korai befejezése a vizsgálatot végző elfogultságának lehetőségét és egy nem valós hatás valószínűségének felfújását veti fel.
- Az Európai Unióban a kezelési rendek eltérnek a SIPPET vizsgálatban alkalmazottaktól. Ezért kérdéses az uniós klinikai gyakorlatra (és ezért a jelen eljárás tárgyát képező készítményekre) vonatkozó relevancia. Bizonytalan, hogy a SIPPET eredményei extrapolálhatók-e az inhibitorok kockázatára a korábban nem kezelt betegeknél a jelenlegi uniós klinikai gyakorlatban, mivel a korábbi vizsgálatokban felvetették, hogy a kezelési mód és intenzitás kockázati tényezők az inhibitorképződést illetően. Fontos, hogy az uniós alkalmazási előírások engedélyezett adagolásként nem tartalmazzák a módosított profilaxist (a SIPPET vizsgálatban meghatározottnak megfelelően), és a kezelési mód nem meghatározott egyéb kombinációiban a nyilvánvaló kiegyensúlyozatlanság befolyása a SIPPET eredményeire nem világos. Ezért továbbra is bizonytalan, hogy az inhibitorképződésnek a SIPPET vizsgálatban megfigyelt, eltérő kockázata nyilvánvaló lenne-e a rutin ellátásban részesülő betegcsoportoknál más országokban, ahol a kezelés módja (azaz primer profilaxis) eltér a vizsgálatban alkalmazottól. A SIPPET szerzői által nyújtott magyarázat további pontjai nem oldották fel teljes mértékben ezt a bizonytalanságot.

Figyelembe véve a SIPPET fent említett eredményeit, a publikált szakirodalmat és a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, összes információt, valamint a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülés során kifejtett nézeteket, a PRAC az alábbi következtetésekre jutott:

- Az inhibitorképződés azonosított kockázat a pdFVIII és rFVIII készítményeknél egyaránt. Bár az egyes készítményekkel végzett klinikai vizsgálatok korlátozott számban azonosítottak

inhibitorképződést, ezek általában módszertani korlátokkal bír, kisméretű vizsgálatok, illetve az ezen kockázat értékelésére nem megfelelően megtervezett vizsgálatok.

- Az FVIII készítmények heterogének, és az egyes készítmények között az inhibitorképződés eltérő arányának plauzibilitása nem zárható ki.
- Az egyes vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitorképződést a készítmények esetében, azonban a vizsgálati eredmények közvetlen összehasonlíthatósága megkérdőjelezhető a vizsgálati módszerek és betegcsoportok időbeli változatossága alapján.
- A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket).
- Végül, a PRAC megjegyezte, hogy az FVIII készítmények osztályai között az inhibitorképződés eltérő kockázatát értékelő, eddigi vizsgálatok többsége számos potenciális módszertani korláttal bír, és a rendelkezésre álló, megvizsgált adatok alapján nincs olyan egyértelmű és konzisztens bizonyíték, amely az FVIII készítmények osztályai között a relatív kockázat eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, individuális klinikai vizsgálatok és megfigyelések vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

A fentiek fényében a PRAC az alkalmazási előírás 4.1, 4.8 és 5.1 pontjainak, valamint a betegtájékoztató 2. és 4. pontjainak alábbi frissítést javasolta a haemophilia A-ban (kongenitális VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknek jelentkező vérzés kezelésére és megelőzésére javallott FVIII készítmények vonatkozásában:

- Az alkalmazási előírás 4.4 pontját módosítani kell egy figyelmeztetés beillesztésével a betegeknek az FVIII inhibitorképződés monitorozásának klinikai fontosságával kapcsolatosan (különösen az alacsony és a magas titerű inhibitorok klinikai következményeiről szóló figyelmeztetés).
- Az alkalmazási előírás 4.8 és 5.1 pontjaival kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy minden FVIII készítmény magában hordozza az inhibitorképződés kockázatát, ezt a kijelentést törölni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII inhibitorképződés gyakorisága korábban nem kezelt betegeknek a „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknek pedig a „nem gyakori” kategóriába esik, ezért a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják. Azon készítmények esetében, amelyeknél a 4.2 pont a korábban nem kezelt betegek vonatkozásán a következő kijelentést tartalmazza: „<Korábban nem kezelt betegek. A(z) {gyógyszer fantázianeve} biztonságosságát és hatásosságát korábban nem kezelt betegek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. >”, a korábban nem kezelt betegek vonatkozó, fenti gyakoriságot nem kell beilleszteni. Az 5.1 ponttal kapcsolatosan a korábban kezelt vagy nem kezelt betegeknek végzett inhibitorképződési vizsgálatokra történő mindennemű hivatkozást törölni kell, kivéve, ha a vizsgálatokat a gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek megfelelően végezték, illetve a vizsgálatok szilárd bizonyítékokkal szolgálnak a korábban nem kezelt betegeknek a „nagyon gyakori” ritkább, a korábban

kezelt betegeknel pedig a „nem gyakoritól” eltérő gyakoriságról (a PRAC AR mellékleteiben foglaltaknak megfelelően).

Az alfa-szuszoktokoggal (Obizur) kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszok összességének értékelése mellett a PRAC azon a véleményen van, hogy a jelen, 31. cikk szerinti betérjesztési eljárás eredménye nem vonatkozik erre a készítményre az Obizur javallata (az endogén FVIII ellenes inhibitoros antitestek miatt kialakult, szerzett haemophilia A) és az eltérő célpopuláció fényében.

Előny-kockázat profil

A SIPPET vizsgálatból származó, jelenlegi bizonyítékok, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban foglalt, az individuális klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok, továbbá a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülésen kifejtett észrevételek alapján a PRAC egyetértett abban, hogy a jelenlegi bizonyítékok nem nyújtanak világos és konzisztens igazolást bármilyen, statisztikailag és klinikailag jelentős eltérésre az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítmények között. Nem lehet következtetést levonni a VWF bármilyen szerepét illetően az inhibitorokképződés elleni védelemben.

Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorokképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.

Az individuális vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitor gyakoriságokat a korábban nem kezelt betegeknel a készítmények esetében, és a SIPPET vizsgálatot nem arra tervezték, hogy elkülönítse a készítményeket egy adott osztályon belül. A nagyon eltérő vizsgálati módszerek és az idők során vizsgált betegcsoportok, valamint a vizsgálatok között a nem konzisztens eredmények miatt a PRAC azt találta, hogy a bizonyítékok összessége nem támasztja alá azt a következtetést, hogy a rekombináns VIII-as faktor gyógyszerek, mint osztály, az inhibitorokképződés nagyobb kockázatával járnának, mint a plazmából kivont osztály.

Emellett a PRAC megjegyezte, hogy jelenleg számos FVIII készítmény esetén szerepel a terméktájékoztatóban hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítményekre vonatkozó inhibitor kockázatot illetően. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorokképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknel „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknel pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

A fentiek fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegek kezelésére és profilaxisára javallott VIII-as faktor készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai (az alkalmazási előírás 4.4, 4.9 és 5.1 pontja) mellett.

Felülvizsgálati eljárás

Miután a PRAC 2017. májusban tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja, az LFB Biomedicaments egyet nem értését fejezte ki a PRAC eredeti ajánlásával kapcsolatosan.

A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, részletes indoklások fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

A PRAC megbeszélése a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatosan

A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket). A SIPPET vizsgálat, valamint az egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

Összességében a PRAC fenntartotta következtetéseit, miszerint fel kell tüntetni a korábban nem kezelt és kezelt betegeknél az FVIII készítmények esetében a gyakorisággal kapcsolatos, standardizált információkat az alkalmazási előírás 4.8 pontjában, kivéve, ha egy adott gyógyszer esetében egy másik gyakorisági tartományt szilárd klinikai vizsgálatok igazolnak, amelyek esetében az eredményeket az 5.1 pontban kell összefoglalni.

Szakértői konzultáció

A PRAC kikérte egy *ad hoc* szakértői csoport tanácsát az LFB Biomedicaments által benyújtott, részletes indoklás részét képező, egyes szempontokat illetően.

Összességében a szakértői csoport alátámasztotta a PRAC eredeti következtetéseit, és egyetértett azzal, hogy a javasolt terméktájékoztató elégséges információs szintet biztosít, hogy megfelelően tájékoztassák a felíró orvosokat és a betegeket az inhibitorképződés kockázatáról. A terméktájékoztatón felül további tájékoztatást az inhibitorképződés kockázati tényezőiről, illetve bármilyen egyéb kockázatminimalizáló intézkedést nem javasoltak.

A csoport továbbá egyetértett azzal, hogy az egyes készítmények esetében az inhibitorok gyakoriságára vonatkozó, specifikus adatokat ne illesszék be az alkalmazási előírásba, mivel a rendelkezésre álló vizsgálatok statisztikai ereje nem megfelelő ahhoz, hogy pontos következtetést lehessen levonni az abszolút gyakoriságra vonatkozóan az egyes készítmények esetében, illetve az inhibitorok relatív gyakoriságát illetően a készítmények között.

A szakértők hangsúlyozták, hogy ösztönözni kell az egyetemek, a gyógyszeripar és a szabályozók közötti együttműködést, hogy harmonizált adatokat lehessen gyűjteni a regisztereken keresztül.

A PRAC következtetései

Összefoglalva, az eredeti értékelés és a felülvizsgálati eljárás alapján a PRAC fenntartja következtetéseit, miszerint a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató (az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontja) megállapodás szerinti módosítása mellett.

2017. szeptember 1-jén a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerekre (lásd I. és A. mellékletek) vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a korábban nem kezelt betegeknél a rekombináns és plazmából kivont FVIII készítmények osztályai vonatkozásában az inhibitorképződés kockázatával kapcsolatosan benyújtott adatok összességét. Ez magában foglalta a publikált szakirodalmat

(SIPPET vizsgálat⁶), az individuális klinikai vizsgálatokban és számos megfigyeléses vizsgálatban generált és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat, beleértve a nagyméretű, multicentrikus kohorszvizsgálatokból nyert adatokat, továbbá az uniós tagállamok nemzeti illetékes hatóságai által benyújtott adatokat, valamint a SIPPET vizsgálat szerzői által adott válaszokat. A PRAC megvizsgálta továbbá az LFB Biomedicaments által benyújtott, a PRAC ajánlás felülvizsgálati kérelmének alapját képező indoklást, valamint két, 2017. február 22-én és augusztus 3-án tartott szakértői ülés álláspontját.

- A PRAC megjegyezte, hogy a SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorkepződés kockázatának értékelésére tervezték, és összességében korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények közötti heterogenitás miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; és különösen az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre.
- A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy az eddig végzett vizsgálatok változatos módszertani korlátokkal bírnak, és mindent együttvéve nincs világos és konzisztens bizonyíték, amely a rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII készítményosztályok közötti, relatív kockázatok eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között. Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorkepződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.
- A PRAC megjegyezte, hogy a VIII-as faktor készítmények hatásossága és biztonságossága igazolt a haemophilia A-ban szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésében és megelőzésében. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy vélte, hogy az FVIII készítmények alkalmazási előírásának frissítése indokolt: a 4.4 pontot módosítani kell az FVIII inhibitorkepződés miatt a betegek monitorozásának klinikai fontosságára utaló figyelmeztetés beillesztésére. A 4.8 és 5.1 pontokkal kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. A nem kellően szilárd (például módszertani korlátokkal bíró) klinikai vizsgálatok eredményeit nem szabad az FVIII készítmények terméktájékoztatóban feltüntetni. A PRAC a kísérőiratok ennek megfelelő módosításait javasolta. Emellett, mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorkepződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknél „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta, hogy az ezen készítmények terméktájékoztatóit ezeknek a gyakoriságoknak megfelelően módosítsák, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, és javasolta a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

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