

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 250/500/1000/2000/3000 UI di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa).

Il fattore VIII umano della coagulazione viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

- 1 mL di Helixate NexGen 250 UI contiene circa 100 UI (250 UI / 2,5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 500 UI contiene circa 200 UI (500 UI / 2,5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 1000 UI contiene circa 400 UI (1000 UI / 2,5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 2000 UI contiene circa 400 UI (2000 UI / 5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 3000 UI contiene circa 600 UI (3000 UI / 5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in Unità Internazionali (UI).

L'attività specifica di Helixate NexGen è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

Questo medicinale è indicato per adulti, adolescenti e bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in UI, che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in unità internazionale (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una unità internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un mL di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 unità internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

- I. $UI\ necessarie = peso\ corporeo\ (kg) \times aumento\ desiderato\ di\ fattore\ VIII\ (\% \text{ della norma}) \times 0,5$
- II. $Aumento\ di\ fattore\ VIII\ atteso\ (\% \text{ della norma}) = \frac{2 \times UI\ somministrate}{peso\ corporeo\ (kg)}$

la dose, la frequenza e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, presenza di inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

Tabella 1: Guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartri o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Emartri o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita (come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali)	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia <i>Minore</i> inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post- operatorio)	a) Mediante infusione in bolo Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ottenga un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl). b) Mediante infusione continua Aumentare l'attività del Fattore VIII prima dell'intervento chirurgico con un'infusione iniziale in bolo e far seguire immediatamente un'infusione continua (in UI/kg/h) per almeno 7 giorni, effettuando un aggiustamento della dose in base alla clearance giornaliera del paziente e dei livelli di Fattore VIII desiderati.

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando emivite e recuperi diversi.

Infusione continua

Per il calcolo della velocità d'infusione iniziale, l'eliminazione può essere calcolata costruendo una curva di decadimento prima dell'intervento oppure partendo da un valore medio della popolazione (3,0-3,5 mL/h/kg) e poi effettuando il relativo aggiustamento.

Velocità di infusione (in UI/kg/h) = clearance (in mL/h/kg) × il livello desiderato di Fattore VIII (in UI/mL).

Per l'infusione continua, la stabilità clinica ed in vitro è stata dimostrata usando pompe portatili con serbatoio in PVC. Helixate NexGen contiene un basso livello di polisorbato 80 come eccipiente, che notoriamente aumenta la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) da materiali di polivinil-cloruro (PVC). Questo elemento dev'essere preso in considerazione nel caso di una somministrazione mediante infusione continua.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi abituali sono da 20 a 40 UI di Helixate NexGen per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le somministrazioni più brevi o dosi più elevate.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Helixate NexGen sono state stabilite nei bambini di tutte le età. I dati sono stati ottenuti da studi clinici su 61 bambini sotto i 6 anni di età e da studi non interventistici su bambini di tutte le età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per mL, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con Helixate NexGen. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnesticca, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Helixate NexGen dev'essere iniettato per via endovenosa per 2 o 5 minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di iniezione: 2 mL/min).

Infusione continua

Helixate NexGen può essere infuso mediante infusione continua. La velocità d'infusione deve essere calcolata in base all'eliminazione (clearance) ed al livello desiderato di Fattore VIII.

Esempio: per un paziente del peso di 75 kg con una clearance di 3 mL/h/kg, la velocità d'infusione iniziale dovrebbe essere di 3 UI/h/kg per ottenere un livello di FVIII del 100%. Per il calcolo dei mL/ora, moltiplicare la velocità d'infusione in UI/h/kg per i kg di peso corporeo/concentrazione della soluzione (UI/mL).

Tabella 2: Esempio di calcolo della velocità d'infusione per un'infusione continua dopo un'iniziale infusione in bolo

	Livello plasmatico desiderato di FVIII	Velocità di infusione UI/h/kg	Velocità di infusione per paziente di 75 kg mL/h		
Clearance: 3 mL/h/kg			Concentrazioni della soluzione di rFVIII 100 UI/mL 200 UI/mL 400 UI/mL		
	100 % (1 UI/mL)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/mL)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/mL)	1,2	0,9	0,45	0,225

In condizioni di clearance accelerata, come durante emorragie imponenti o danno esteso dei tessuti durante gli interventi chirurgici, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate. Dopo le prime 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere ricalcolata ogni giorno, usando l'equazione per lo stato stazionario con il livello misurato di FVIII e la velocità di infusione, con la seguente equazione: clearance = velocità di infusione/livello attuale di FVIII. Durante l'infusione continua, la sacca d'infusione deve essere cambiata ogni 24 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Helixate NexGen. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo e di criceto e proteine umane diverse dal fattore VIII (vedere paragrafo 5.1).

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività di fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Infusione continua

In uno studio clinico sull'uso dell'infusione continua in chirurgia, è stata impiegata l'eparina per prevenire le tromboflebiti nella sede dell'infusione com'è di norma necessario per qualsiasi altra forma di infusione endovenosa di lunga durata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino ed è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente almeno allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati ed osservati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministra Helixate NexGen a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni di Helixate NexGen con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Helixate NexGen.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento Helixate NexGen deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helixate NexGen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate con i medicinali a base di fattore VIII ricombinante e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi grave (shock incluso). In particolare le reazioni relative alla pelle possono avvenire comunemente, mentre una progressione verso una severa anafilassi (incluso lo shock) è considerata rara.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Helixate NexGen, vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori, si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII		Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito d'infusione		Reazione febbrile correlata all'infusione (piressia)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità della cute (prurito, orticaria ed eruzione cutanea)		Reazioni di ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica, nausea, alterazione della pressione arteriosa e capogiro)	
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia

* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave.

PTP = pazienti trattati in precedenza / PUP = pazienti non trattati precedenza

Popolazione pediatrica

Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano identici a quanto osservato in tutti i gruppi della popolazione, ad eccezione della formazione di inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02B D02.

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Effetti farmacodinamici

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di Helixate NexGen sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

Infusione continua

In uno studio clinico effettuato con pazienti adulti affetti da emofilia A e sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, è stato dimostrato che Helixate NexGen può essere utilizzato per l'infusione continua in chirurgia (in fase preoperatoria, durante l'intervento ed in fase postoperatoria). In questo studio è stata utilizzata eparina per la prevenzione della tromboflebite nella sede di infusione, come per qualsiasi altra infusione endovenosa a lunga durata.

Ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità di proteine murine e proteine di criceto presenti in tracce nella preparazione. Sussiste tuttavia, in pazienti particolarmente predisposti, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti, ad es. alle quantità di proteine murine e di criceto presenti in tracce nella preparazione (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Induzione dell'immunotolleranza (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunotolleranza sono stati ottenuti in pazienti affetti da emofilia A che avevano sviluppato inibitori contro il FVIII. E' stata fatta una rassegna retrospettiva su 40 pazienti e 39 pazienti sono stati inclusi in uno studio clinico prospettico promosso dallo sperimentatore. I dati hanno mostrato che Helixate NexGen è stato utilizzato per l'induzione dell'immunotolleranza. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunotolleranza, le emorragie potevano nuovamente essere prevenute o controllate con Helixate NexGen e il paziente poteva proseguire il trattamento profilattico come terapia di mantenimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per Helixate NexGen. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione di Helixate NexGen, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per Helixate NexGen per l'infusione in bolo sono: tempo medio di permanenza [MRT (0 - 48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 mL/h. La clearance media al basale di 14 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore con infusione continua è di 188 mL/h che corrisponde a 3,0 mL/h/kg (range di 1.6-4.6 mL/h/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per Helixate NexGen negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di Helixate NexGen, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di Helixate NexGen.

6. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glicina
Sodio cloruro
Calcio cloruro
Istidina
Polisorbato 80
Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Tuttavia durante gli studi *in vitro* è stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 30°C in sacche di PVC per infusione continua. Dopo ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 3 ore in studi *in vitro*.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il prodotto confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del prodotto termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla parte superiore della confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Helixate NexGen contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 mL di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutirica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un flaconcino di solvente (flaconcino da 6 mL di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutirica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 kit di travaso con filtro 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 ml
 - 2 tamponi alcolici monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Helixate NexGen.

Il medicinale ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 mL (per 250 UI, 500 UI e 1000 UI) o 5 mL (per 2000 UI e 3000 UI) di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il set di travaso con filtro, Mix2Vial, sterile fornito con la confezione. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere

esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare Helixate NexGen se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il set di trasferimento con filtro Mix2Vial nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione). Helixate NexGen deve essere ricostituito e somministrato con i componenti forniti in ogni confezione.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.

Esclusivamente per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2000
Data del rinnovo più recente: 06 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. **PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato 1: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile Helixate NexGen 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Helixate NexGen 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Helixate NexGen 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Helixate NexGen 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Helixate NexGen 250 UI contiene (250 UI / 2,5 mL) = 100 IU octocog alfa per mL dopo ricostituzione.

Helixate NexGen 500 UI contiene (500 UI / 2,5 mL) = 200 UI octocog alfa per mL dopo ricostituzione.

Helixate NexGen 1000 UI contiene (1000 UI / 2,5 mL) = 400 UI octocog alfa per mL dopo ricostituzione.

Helixate NexGen 2000 UI contiene (2000 UI / 5 mL) = 400 UI octocog alfa per mL dopo ricostituzione.

Helixate NexGen 3000 UI contiene (3000 UI / 5 mL) = 600 UI octocog alfa per mL dopo ricostituzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio clorato, istidina, polisorbato 80, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

1 flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per somministrazione singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25°C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione. Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALLO MEDICINALE SE NECESSARIO

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Helixate NexGen 250 UI polvere per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 500 UI polvere per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 1000 UI polvere per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 2000 UI polvere per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 3000 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

250 UI di octocog alfa (100 UI/mL dopo ricostituzione).
500 UI di (octocog alfa) (200 UI/mL dopo ricostituzione).
1000 UI di (octocog alfa) (400 UI/mL dopo ricostituzione).
2000 UI di (octocog alfa) (400 UI/mL dopo ricostituzione).
3000 UI di (octocog alfa) (600 UI/mL dopo ricostituzione).

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO CON 2,5 mL o 5 mL DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Helixate NexGen, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 mL [per la ricostituzione dei dosaggi 250/500/1000 UI]
5 mL [per la ricostituzione dei dosaggi 2000/5000 UI]

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Helixate NexGen 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Helixate NexGen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen
3. Come usare Helixate NexGen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Helixate NexGen e a che cosa serve

Helixate NexGen contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen

Non usi Helixate NexGen

- se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2).
- se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen e informi il medico o il farmacista se:

- lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una improvvisa

reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale. La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se Helixate NexGen non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

- lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore.
- necessita di un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per la somministrazione di Helixate NexGen. Potrebbe essere a rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Il medico potrebbe effettuare dei test per valutare se la dose somministrata del medicinale è tale da fornire livelli adeguati di fattore VIII.

Altri medicinali e Helixate NexGen

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano a pazienti di tutte le fasce di età, adulti e bambini.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza o sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. E' improbabile che Helixate NexGen abbia impatto sulla fertilità dei pazienti di sesso maschile o femminile, poiché il principio attivo è presente naturalmente nell'organismo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

Helixate NexGen contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, ed è pertanto da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Documentazione

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NexGen.

3. Come usare Helixate NexGen

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Trattamento del sanguinamento

Il medico calcolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico dovrà adattare la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue esigenze individuali. La quantità di Helixate NexGen che lei dovrà usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali:

- il suo peso
- la gravità della sua emofilia
- la localizzazione e la gravità dell'emorragia
- se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità
- i livelli richiesti di fattore VIII.

Prevenzione del sanguinamento

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calcolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40 UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Esami di laboratorio

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Uso nei bambini e adolescenti

Helixate NexGen può essere usato nei bambini di tutte le fasce di età.

Se il sanguinamento non viene controllato

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

Durata del trattamento

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

Come viene somministrato Helixate NexGen

Questo medicinale deve essere iniettato in vena, per 2-5 minuti, in base al volume totale e al grado di benessere e dovrà essere utilizzato entro 3 ore dopo la ricostituzione.

Come viene preparato Helixate NexGen per la somministrazione

Usi unicamente i materiali forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se qualsiasi componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. **Per la filtrazione**, utilizzi l'adattatore Mix2Vial.

Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non utilizzi soluzioni contenenti particelle visibili o che sono torbide. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le **istruzioni dettagliate per la ricostituzione e la somministrazione fornite alla fine di questo foglio illustrativo**.

Se usa più Helixate NexGen di quanto deve

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

Se dimentica di usare Helixate NexGen

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 250 UI senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente**. **Consulti immediatamente il medico**.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

Altri possibili effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino a 1 utilizzatore su 10):

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

Raro (può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000):

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- disgeusia (gusto alterato)

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica. Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente** l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

Reazioni di ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Helixate NexGen

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Helixate NexGen

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Ciascun flaconcino di Helixate NexGen ha un contenuto nominale di 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI di octocog alfa.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen e contenuto della confezione

Helixate NexGen 250 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di questo medicinale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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: +39-02-34954200

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: +49 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

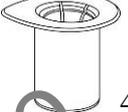
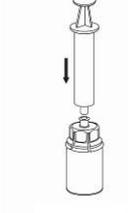
United Kingdom

CSL Behring UK Limited
Tel: +44(0)1444 447405

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni dettagliate per la ricostituzione e la somministrazione di Helixate NexGen con l'adattatore Mix2Vial:

1. Lavare accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda.	
2. Riscaldare tra le mani entrambi i flaconcini chiusi finchè non si raggiunga una temperatura adeguata (ma che non deve superare i 37 °C).	
3. Prima di aprire la confezione del Mix2Vial, assicurarsi che le capsule di chiusura del flaconcino del solvente e del flaconcino con il medicinale siano rimosse e che i tappi siano trattati con una soluzione antisettica che consente di eliminare l'umidità.	
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la pellicola. Non rimuovere il Mix2Vial dall'involucro!	
5. Collocare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita e tenere fermo il flaconcino. Tenere il Mix2Vial all'interno dell'involucro e spingere finché la punta blu dell'adattatore non penetri nel tappo in gomma del flaconcino del solvente.	
6. Rimuovere accuratamente l'involucro del Mix2Vial afferrandolo sul bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di togliere solo l'involucro e non il dispositivo Mix2Vial.	
7. Collocare il flaconcino con il medicinale su una superficie piana e solida. Capovolgere il flaconcino con il solvente connesso all'adattatore Mix2Vial e spingere la punta trasparente dell'adattatore verso il basso, nel tappo del flaconcino contenente il medicinale. Il solvente fluirà automaticamente verso il flaconcino con il medicinale.	
8. Con una mano afferrare il prodotto dalla parte del Mix2Vial e con l'altra mano tenere la parte del flaconcino del solvente e svitare attentamente in senso antiorario il dispositivo nei suoi due componenti. Eliminare il flacone del solvente con l'adattatore Mix2Vial blu attaccato.	
9. Ruotare alternativamente ma con delicatezza il flacone del prodotto con l'adattatore del solvente attaccato finchè la sostanza non si sia completamente disciolta. Non agitare. Controllare attentamente la presenza di particelle o la mancata trasparenza della soluzione prima della somministrazione. Non utilizzare soluzioni contenenti particelle visibili o che siano torbide.	
10. Aspirare l'aria con una siringa sterile. Con il flacone del medicinale in posizione verticale collegare la siringa al Luer Lock del Mix2Vial avvitandola in senso orario. Iniettare l'aria nel flaconcino con il medicinale.	

<p>11. Mantenendo lo stantuffo della siringa premuto, capovolgere il sistema a testa in giù ed aspirare il contenuto con una siringa tirando indietro lentamente lo stantuffo.</p>	
<p>12. Ora la soluzione è trasferita nella siringa, tenere saldamente il corpo della siringa (tenendo lo stantuffo rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitandolo in senso antiorario. Tenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo finché non ci sia più aria residua nella siringa.</p>	
<p>13. Applicare al braccio un laccio emostatico.</p>	
<p>14. Determinare il punto di iniezione e pulire la pelle con un tampone imbevuto di alcool.</p>	
<p>15. Inserire l'ago in vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.</p>	
<p>16. Lasciare fluire il sangue all'estremità aperta del set per l'iniezione e collegare la siringa con la soluzione. Assicurarsi che il sangue non entri nella siringa.</p>	
<p>17. Rimuovere il laccio emostatico.</p>	
<p>18. Infondere la soluzione in vena nell'arco di 2-5 minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di infusione deve basarsi sul suo stato di benessere, ma non deve superare i 2 mL al minuto.</p>	
<p>19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa con il medicinale ricostituito come descritto sopra.</p>	
<p>20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'infusione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone asciutto sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, tenendo il braccio disteso. Infine, applicare una piccola medicazione compressiva sul sito d'iniezione ed eventualmente un cerotto.</p>	

Medicinale non più autorizzato

Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Attualmente il trattamento dell'emofilia congenita si basa su terapia profilattica o terapia sostitutiva con fattore VIII della coagulazione (FVIII) su richiesta. La terapia sostitutiva con fattore VIII può essere categorizzata, in generale, in due grandi classi di prodotti: fattore VIII derivato dal plasma (pdFVIII) e ricombinante (rFVIII). Nell'Unione europea, è autorizzato l'uso di una vasta gamma di singoli prodotti a base di pdFVIII e rFVIII.

Una complicazione maggiore della terapia a base di FVIII consiste nella comparsa di alloanticorpi IgG (inibitori) che neutralizzano l'attività del FVIII, causando una perdita del controllo dell'emorragia. Il trattamento di pazienti che hanno sviluppato tali inibitori richiede un'attenta gestione individuale poiché possono rivelarsi resistenti alla terapia.

Un trattamento con entrambi pdFVIII e rFVIII può portare allo sviluppo di inibitori (testati con il metodo Nijmegen del saggio Bethesda e definiti come $\geq 0,6$ unità Bethesda (BU) per un inibitore "a basso titolo" e >5 BU per un inibitore "ad alto titolo").

La comparsa di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A, cui sono stati somministrati prodotti a base di FVIII, si verifica principalmente in pazienti non trattati in precedenza (previously-untreated patients, PUP) o in pazienti minimamente trattati (minimally treated patients, MTP) che rientrano ancora nei primi 50 giorni di esposizione al trattamento. Gli inibitori hanno meno probabilità di manifestarsi nei pazienti precedentemente trattati (previously-treated patients, PTP).

I fattori di rischio noti per lo sviluppo di inibitori possono essere raggruppati in fattori correlati al trattamento e fattori correlati al paziente.

- I fattori di rischio correlati al paziente comprendono: tipo di mutazione del gene F8, gravità dell'emofilia, etnia, anamnesi familiare per lo sviluppo di inibitori e possibile formazione di HLA-DR (antigene leucocitario umano - correlato ad antigene D).
- I fattori di rischio correlati al trattamento comprendono: intensità dell'esposizione, numero di giorni di esposizione, trattamento su richiesta che rappresenta un rischio maggiore rispetto alla profilassi, in particolare nell'ambito di segnali premonitori quali trauma o intervento chirurgico, e la giovane età al primo trattamento, che rappresenta un rischio più elevato.

Se vi siano notevoli differenze nel rischio di sviluppo di inibitori tra i diversi tipi di prodotti sostitutivi del FVIII rimane un'area di incertezza. Da un punto vista biologico, sono plausibili le differenze tra prodotti all'interno di ciascuna classe di FVIII e, di conseguenza, i rischi differenziati tra i singoli prodotti. La classe pdFVIII consiste di prodotti con o senza fattore di von Willebrand (FvW) e quelli che ce l'hanno ne contengono vari livelli. Alcuni studi sperimentali hanno suggerito un ruolo per il FvW che consiste nel proteggere gli epitopi del FVIII dal riconoscimento da parte delle cellule presentanti l'antigene, riducendo così l'immunogenicità, sebbene questo rimanga teorico. Il FvW non è presente nel rFVIII, ma vi è una notevole eterogeneità all'interno della classe rFVIII dovuta, per esempio, ai vari processi di produzione utilizzati, da cui l'ampia gamma di prodotti provenienti da svariati produttori nell'arco degli ultimi 20 anni. Questi vari processi produttivi (includere le linee cellulari differenti utilizzate per progettare i prodotti a base di rFVIII) possono in teoria comportare un'immunogenicità differenziata.

Nel maggio 2016 fu pubblicata sulla rivista "New England Journal of Medicine" una sperimentazione controllata randomizzata in aperto che si era proposta di trattare l'incidenza degli inibitori tra le due classi (i prodotti a base di pdFVIII rispetto a quelli a base di rFVIII)¹. Questa sperimentazione, nota come lo studio SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers), fu condotta per valutare il rischio relativo degli inibitori in pazienti trattati con pdFVIII rispetto a rFVIII. È emerso che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta

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)

dell'87 % di tutti gli inibitori rispetto a quelli trattati con prodotti a base di pdFVIII (che contenevano FvW) (rapporto di rischio, 1,87, 95 % IC, da 1,17 a 2,96).

Il 6 luglio 2016, il Paul-Ehrlich-Institut, Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare il potenziale impatto dei risultati dello studio SIPPET sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti in questione a base di FVIII e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle stesse e sull'attuazione di eventuali attività di minimizzazione del rischio. Il deferimento riguarda il rischio di sviluppo di inibitori nei PUP.

A seguito della recente pubblicazione dello studio SIPPET, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati invitati a verificare il potenziale impatto dei risultati di questo studio e altri dati relativi alla sicurezza in merito allo sviluppo di inibitori nei PUP in riferimento all'autorizzazione all'immissione in commercio del loro prodotto a base di FVIII, tenendo conto anche delle attività di minimizzazione del rischio.

Inoltre, gli autori principali dello studio SIPPET sono stati invitati a rispondere a una serie di domande riguardanti le metodologie e i risultati dello studio e a presentare le loro conclusioni alla riunione plenaria del PRAC del febbraio 2017. Le informazioni fornite dagli autori principali dello studio SIPPET nel corso del deferimento sono state anche prese in considerazione dal PRAC nella formulazione della conclusione.

Discussione clinica

Studi osservazionali pubblicati

Le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fatto riferimento a una serie di studi osservazionali pubblicati (tra cui i CANAL, il RODIN, il FranceCoag, l'UKHCDO) che hanno cercato di esaminare eventuali rischi differenziati di sviluppo di inibitori tra le classi di pdFVIII e rFVIII, nonché tra i prodotti all'interno della classe di rFVIII.

Questi studi hanno prodotto risultati diversi e risentono dei limiti propri degli studi osservazionali, in particolare della possibile distorsione da selezione. Il rischio di sviluppo di inibitori è multifattoriale (oltre a qualsiasi presunto rischio specifico al prodotto) e tali studi non sono sempre stati in grado di raccogliere informazioni su covariate pertinenti e, di conseguenza, di adeguare le analisi; i restanti fattori di confondimento sono inevitabilmente un'incertezza considerevole. Inoltre, nel tempo vi sono stati cambiamenti nel processo di produzione dei singoli prodotti e cambiamenti nei regimi terapeutici tra i centri, pertanto non sono sempre possibili confronti "omogenei" tra i prodotti. Questi fattori rendono difficile il controllo di tali studi e l'interpretazione dei risultati.

Lo studio CANAL² non ha riscontrato alcuna prova di una differenza di classe, inclusi i prodotti a base di pdFVIII contenenti quantità notevoli di fattore di von Willebrand; per gli inibitori " clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,7 (95 % IC 0,4-1,1) e per gli inibitori ad alto titolo (≥ 5 BU) è stato di 0,8 (95 % IC 0,4-1,3).

Anche lo studio RODIN/Pednet³ non ha trovato alcuna prova di una differenza di classe nel rischio di inibitori tra tutti i pdFVIII rispetto a tutti i rFVIII; per gli inibitori " clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,96 (95 % IC 0,62-1,49) e per gli inibitori ad alto titolo (≥ 5 BU/ml) è stato di 0,95 (95 % IC 0,56-1,61). Tuttavia, lo studio ha dimostrato un rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per octocog alfa a base di rFVIII di 2^a generazione (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) rispetto a octocog alfa a base di rFVIII di 3^a generazione (determinato esclusivamente dai dati per Advate).

Simile al RODIN/Pednet, lo studio UKHCDO ha dimostrato un significativo rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII di 2^a generazione) rispetto a Advate (rFVIII di 3^a generazione). Ciò nonostante questo è diventato non significativo quando i pazienti britannici (altresì inclusi nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi. È stato inoltre dimostrato un rischio maggiore con Refacto AF (un altro rFVIII di 3^a generazione) rispetto a Advate, ma solo in riferimento allo sviluppo di tutti gli inibitori. Come lo studio UKHCDO, il FranceCoag non ha riscontrato un maggior rischio statisticamente significativo per uno qualsiasi dei prodotti a base di rFVIII rispetto a Advate quando i pazienti francesi (inclusi anche nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi.

È stato constatato che, prima dell'attuale deferimento, il PRAC aveva già esaminato le implicazioni degli studi RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag per le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE dei prodotti a base di FVIII. Nel 2013, il PRAC era giunto alla conclusione che i risultati dello studio RODIN/Pednet non fossero abbastanza esaurienti da consentire di trarre conclusioni sul fatto che Kogenate FS/Helixate NexGen fosse associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti. Nel 2016, il PRAC ha esaminato i risultati di una meta-analisi di tutti e tre gli studi (RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) ed è giunto nuovamente alla conclusione che gli elementi attualmente disponibili non confermano che Kogenate Bayer/Helixate NexGen sia associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante nei PUP.

Studi sponsorizzati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un'analisi dello sviluppo degli inibitori a basso e ad alto titolo nei PUP affetti da emofilia A (FVIII < 1 %) grave derivante da tutte le sperimentazioni cliniche e studi osservazionali condotti con i loro prodotti, insieme a una discussione critica sui limiti di questi studi.

I dati provenivano da un'ampia serie di studi eterogenei su tutti i prodotti e nel corso degli anni. Molti di questi studi sono stati di minore portata e non specificatamente concepiti per valutare il rischio di inibitori nei PUP affetti da emofilia A grave. Gli studi sono stati per la maggior parte a braccio singolo e non forniscono dati per svolgere un'analisi comparativa (né tra pdFVIII e rFVIII come raffronto di classe né all'interno della classe rFVIII). Tuttavia, le stime generali delle percentuali di inibitori tratte da tali studi in riferimento ai singoli prodotti sono ampiamente in linea con i risultati tratti da importanti studi osservazionali.

Tra gli studi più importanti e più rilevanti sui prodotti a base di pdFVIII, le percentuali di inibitori osservate (nesso senza indicazione se ad alto o a basso titolo) oscillavano tra il 3,5 % e il 33 %, con gran parte intorno al 10-25 %. Comunque, in molti casi sono state fornite poche informazioni sulle metodologie, sulle popolazioni di pazienti e sulla natura degli inibitori al fine di valutare le informazioni nel contesto di dati pubblicati più di recente. Per la maggior parte dei prodotti a base di rFVIII, sono disponibili dati più aggiornati e più rilevanti tratti da sperimentazioni cliniche condotte sui PUP. Le percentuali di inibitori in questi studi oscillano tra il 15 % e il 38 % per tutti gli inibitori e tra il 9 % e il 22,6 % per gli inibitori ad alto titolo, ovvero rientrano nell'intervallo "molto comuni".

Il PRAC ha anche preso in esame i risultati provvisori presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da studi in corso di CSL (CRD019_5001) e Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).

Inoltre, il PRAC ha esaminato le sperimentazioni cliniche e la letteratura scientifica in merito agli inibitori *de novo* nei PTP. L'analisi ha dimostrato che la frequenza dello sviluppo di inibitori è molto più bassa nei PTP rispetto ai PUP. I dati disponibili hanno mostrato che in molti studi tra cui il

registro EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) la frequenza potrebbe essere classificata come “non comune”.

Lo studio SIPPET

Lo studio SIPPET è stato una sperimentazione in aperto, randomizzata, multicentrica e multinazionale che ha analizzato l'incidenza degli alloanticorpi neutralizzanti nei pazienti affetti da grave emofilia A congenita (concentrazione plasmatica del FVIII <1 %) con l'uso di concentrati a base di pdFVIII o di rFVIII. Sono stati inclusi pazienti idonei (< 6 anni, di sesso maschile, con emofilia A grave, nessun trattamento precedente con qualsiasi concentrato a base di FVIII o solo un minimo trattamento con componenti ematici) provenienti da 42 centri. Gli esiti primari e secondari rilevati nello studio sono stati rispettivamente l'incidenza di tutti gli inibitori ($\geq 0,4$ BU/ml) e l'incidenza degli inibitori ad alto titolo (≥ 5 BU/ml).

Gli inibitori si sono sviluppati in 76 pazienti, 50 dei quali mostravano inibitori ad alto titolo (≥ 5 BU). Gli inibitori si sono sviluppati in 29 pazienti dei 125 trattati con pdFVIII (20 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo) e in 47 pazienti dei 126 trattati con rFVIII (30 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo). L'incidenza cumulativa di tutti gli inibitori è stata del 26,8 % (intervallo di confidenza [IC] al 95 %, da 18,4 a 35,2) con pdFVIII e del 44,5 % (95 % IC, da 34,7 a 54,3) con rFVIII; l'incidenza cumulativa degli inibitori ad alto titolo è stata rispettivamente del 18,6 % (95% IC, da 11,2 a 26,0) e del 28,4 % (95 % IC, da 19,6 a 37,2). Nei modelli di regressione di Cox per l'endpoint primario di tutti gli inibitori, rFVIII è stato associato a un'incidenza più alta dell'87 % rispetto a pdFVIII (rapporto di rischio, 1,87; 95 % IC, da 1,17 a 2,96). Quest'associazione è stata sistematicamente osservata in analisi a più variabili. Per quanto riguarda gli inibitori ad alto titolo, il rapporto di rischio è stato di 1,69 (95 % IC, da 0,96 a 2,98).

Riunione ad hoc del gruppo di esperti

Il PRAC ha esaminato i pareri espressi dagli esperti durante una riunione ad hoc. Il gruppo di esperti ha ritenuto che le fonti di dati pertinenti disponibili sono state esaminate. Il gruppo di esperti ha suggerito che sono necessari ulteriori dati per stabilire se vi siano differenze clinicamente rilevanti nella frequenza dello sviluppo di inibitori tra i diversi prodotti a base di fattore VIII e che, in linea di massima, tali dati devono essere raccolti separatamente per i singoli prodotti, dato che sarebbe difficile generalizzare il livello di immunogenicità in tutte le classi di prodotti (ovvero ricombinanti rispetto a derivati dal plasma).

Gli esperti hanno inoltre convenuto che nel complesso il livello di immunogenicità dei diversi prodotti è stato sufficientemente descritto mediante le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto proposte dal PRAC che hanno evidenziato la rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori (nella fattispecie in inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo), nonché la frequenza “molto comune” nei PUP e “non comune” nei PTP. Gli esperti hanno anche suggerito studi che potrebbero ulteriormente caratterizzare le proprietà immunogeniche dei medicinali a base di fattore VIII (per es., studi osservazionali meccanicistici).

Discussione

Il PRAC ha ritenuto che, in qualità di sperimentazione prospettica randomizzata, lo studio SIPPET ha evitato molte delle limitazioni progettuali degli studi osservazionali e basati su registri effettuati finora al fine di valutare il rischio dello sviluppo di inibitori nei PUP. Comunque il PRAC è del parere

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

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

che vi siano incertezze riguardo ai risultati dello studio SIPPET che precludono la conclusione dell'esistenza di un rischio più elevato di sviluppo di inibitori nei PUP trattati con prodotti a base di rFVIII rispetto ai prodotti a base di pdFVIII studiati in questa sperimentazione clinica, come illustrato di seguito.

- L'analisi SIPPET non consente di giungere a conclusioni specifiche per il prodotto poiché essa si riferisce solo a un numero limitato di determinati prodotti a base di FVIII. Lo studio non è stato concepito e strutturato per generare dati specifici per il prodotto sufficienti e, conseguentemente, per trarre conclusioni in merito al rischio di sviluppo di inibitori per i singoli prodotti. Nello specifico, solo a 13 pazienti (10 % del braccio del FVIII) è stato somministrato un prodotto a base di rFVIII di terza generazione. Tuttavia, nonostante l'insufficienza di prove evidenti a sostegno dei rischi differenziati tra i prodotti a base di rFVIII, non si possono escludere tali rischi differenziati, data l'eterogeneità della classe di prodotti con differenze nella composizione e nelle formulazioni. Dunque, sussiste un elevato grado di incertezza sull'estrapolazione dei risultati del SIPPET a tutta la classe rFVIII, in particolare per i prodotti a base di rFVIII autorizzati più di recente che non sono stati inclusi nella sperimentazione SIPPET.
- Lo studio SIPPET presenta dei limiti metodologici, con una particolare incertezza riguardo al fatto che il processo di randomizzazione (dimensione dei blocchi di 2) possa aver introdotto nello studio una distorsione da selezione.
- Vi sono stati inoltre degli scostamenti rispetto al protocollo finale e al programma di analisi statistica. I dubbi statistici includono il fatto che non sia stata pubblicata alcuna analisi primaria predefinita e il fatto che lo studio sia stato interrotto prima a seguito della pubblicazione dello studio RODIN in cui si affermava che Kogenate FS potesse essere associato a un rischio maggiore di formazione di inibitori. Sebbene non potesse essere evitata, la fine anticipata di una sperimentazione in aperto solleva l'eventualità di distorsione da parte dello sperimentatore e un aumento della probabilità di rilevazione di un effetto non presente.
- I regimi terapeutici nell'UE sono diversi da quelli all'interno dello studio SIPPET. Pertanto, la rilevanza per la pratica clinica nell'UE (e di conseguenza per i prodotti soggetti a questa procedura) è discutibile. È incerto se i risultati del SIPPET possano essere estrapolati al rischio di inibitori nei PUP nell'attuale pratica clinica dell'UE poiché, in studi precedenti, la modalità e l'intensità del trattamento sono stati indicati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori. Altrettanto significativo, i riassunti delle caratteristiche del prodotto nell'UE non includono la profilassi modificata (come definito nello studio SIPPET) come una posologia autorizzata, e l'impatto del palese squilibrio nelle altre combinazioni non precisate della modalità di trattamento non è chiaro nei risultati del SIPPET. Dunque, rimane incerto se lo stesso rischio differenziato di sviluppo di inibitori osservato nello studio SIPPET sia evidente in popolazioni di pazienti trattate con cure normali in altri paesi in cui la modalità di trattamento (ovvero la profilassi primaria) è diversa da quella nello studio. Gli ulteriori elementi di precisazione forniti dagli autori del SIPPET non chiariscono completamente questa incertezza.

Considerati i sopra citati risultati dello studio SIPPET, considerata la letteratura pubblicata e considerate tutte le informazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i pareri degli esperti espressi alla riunione ad hoc degli esperti, il PRAC è giunto alla conclusione che:

- lo sviluppo di inibitori è un rischio individuato con entrambi i prodotti sia a base di pdFVIII sia a base di rFVIII. Sebbene gli studi clinici abbiano individuato un numero limitato di casi di sviluppo di inibitori per alcuni prodotti singoli, tendono a essere studi ridotti con limiti metodologici o studi non strutturati in maniera adeguata per valutare questo tipo di rischio.

- I prodotti a base di FVIII sono eterogenei e non si può escludere la possibilità di percentuali diverse di sviluppo di inibitori tra i singoli prodotti.
- Studi singoli hanno individuato un diverso sviluppo di inibitori nei vari prodotti, ma il confronto diretto dei risultati dello studio è discutibile a causa della diversità delle metodologie di studio e delle popolazioni di pazienti nel corso del tempo.
- Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'extrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi.
- Infine, il PRAC ha osservato che attualmente la maggior parte degli studi che valutano un rischio differenziato di sviluppo di inibitori tra le classi di prodotti a base di FVIII risente di una serie di potenziali limitazioni metodologiche e, sulla base dei dati disponibili esaminati, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nel rischio relativo tra le classi di prodotti a base di FVIII. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC ha raccomandato i seguenti aggiornamenti dei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto nonché dei paragrafi 2 e 4 del foglio illustrativo per i prodotti a base di FVIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) come segue:

- il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII (in particolare, un'avvertenza sulle conseguenze cliniche di inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo).
- Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Dato che le prove dimostrano che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportano un rischio di sviluppo di inibitori, tali affermazioni devono essere soppresse. I dati disponibili supportano una frequenza di sviluppo di inibitori del FVIII entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, pertanto il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto. Per i prodotti il cui paragrafo 4.2 contiene la seguente affermazione in riferimento ai PUP: "*Pazienti non trattati in precedenza. La sicurezza e l'efficacia di {Nome (di fantasia)} in pazienti non trattati in precedenza non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.* >", la frequenza sopra esposta per i PUP non deve essere applicata. In merito al paragrafo 5.1, qualsiasi riferimento a studi sullo sviluppo di inibitori nei PUP e nei PTP deve essere eliminato a meno che gli studi siano stati condotti nel rispetto di un piano di indagine pediatrica o che gli studi forniscano prove evidenti di una frequenza di inibitori nei PUP inferiore a "molto comune" o per i PTP diversa da "non comune" (come stabilito negli allegati della relazione di valutazione del PRAC).

A seguito della valutazione della totalità delle risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per susoctocog alfa (Obizur), il PRAC è del parere che l'esito di questa

procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 non si applichi a questo prodotto vista l'indicazione di Obizur (emofilia A acquisita dovuta ad anticorpi inibitori nei confronti del FVIII endogeno) e la popolazione bersaglio diversa.

Rapporto rischi/benefici

In base alle prove attualmente disponibili provenienti dallo studio SIPPET, nonché ai dati tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i pareri espressi dagli esperti della riunione ad hoc degli esperti, il PRAC ha convenuto che i dati attualmente disponibili non forniscono prove chiare e coerenti di eventuali differenze significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra i prodotti a base di rFVIII e pdFVIII. Non è possibile trarre conclusioni su un eventuale ruolo del FvW nella protezione contro lo sviluppo di inibitori.

Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP.

Singoli studi hanno individuato un ampio spettro di frequenza di inibitori tra i vari prodotti nei PUP e lo studio SIPPET non è stato concepito per fare distinzioni tra i singoli prodotti di ciascuna classe. Per via di metodi di studio molto diversi e delle diverse popolazioni di pazienti che sono state esaminate nel tempo, e di risultati inconsistenti nei vari studi, il PRAC ha constatato che la totalità delle prove non supporta una conclusione secondo cui i medicinali a base di fattore VIII ricombinante, come classe, rappresentino un rischio maggiore di sviluppo di inibitori rispetto alla classe derivata dal plasma.

Inoltre, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragie nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII), rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Procedura di riesame

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC in occasione della riunione del PRAC di maggio 2017, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio LFB Biomedicaments ha espresso il proprio disaccordo nei confronti dell'iniziale raccomandazione del PRAC.

Date le motivazioni dettagliate fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

Discussione del PRAC sui motivi del riesame

Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi. I risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali, non sono sufficienti a

confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

Nel complesso, il PRAC conferma le proprie conclusioni secondo cui le informazioni standardizzate sulla frequenza in riferimento ai prodotti a base di FVIII nei PUP e nei PTP devono essere comprese nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, a meno che non venga dimostrato un altro intervallo di frequenza per uno specifico medicinale tramite studi clinici esaurienti i cui risultati verrebbero riassunti nel paragrafo 5.1.

Consultazione di esperti

Il PRAC ha consultato un gruppo di esperti invitati ad un'apposita riunione su alcuni degli aspetti che rientravano nelle motivazioni dettagliate presentate da LFB Biomedicaments.

Nel complesso, il gruppo di esperti ha supportato le conclusioni iniziali del PRAC e ha convenuto che le informazioni sul prodotto proposte forniscono un adeguato livello di informazioni per provvedere correttamente alla comunicazione relativa al rischio di sviluppo di inibitori a medici e pazienti. Non è stata raccomandata alcuna ulteriore comunicazione riguardante i fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori oltre alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) né attività di minimizzazione del rischio aggiuntive.

Il gruppo ha anche convenuto che i dati specifici sulla frequenza degli inibitori per ciascun prodotto non devono essere inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dato che gli studi disponibili non sono adeguatamente strutturati per trarre delle conclusioni precise sulla frequenza assoluta per ciascun prodotto o sulla frequenza relativa degli inibitori tra i prodotti.

Gli esperti hanno sottolineato che occorre incoraggiare una collaborazione tra mondo accademico, settore industriale e regolatori al fine di raccogliere dati armonizzati tramite i registri.

Conclusioni del PRAC

Infine, a seguito della valutazione iniziale e della procedura di riesame, il PRAC ha confermato la propria conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 1 settembre 2017 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Considerato che,

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano (vedere Allegato I e Allegato A);
- il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati riguardo al rischio di sviluppo di inibitori per le classi di prodotti a base di FVIII ricombinante e derivato da plasma in pazienti non trattati in precedenza (PUP). Questi includono la letteratura pubblicata (studio SIPPET⁶), i dati generati nelle singole sperimentazioni cliniche e una serie di studi osservazionali presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi i dati generati in importanti studi multicentrici di coorte, i dati presentati dalle autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE nonché le risposte fornite dagli autori dello studio SIPPET. Il PRAC ha inoltre preso in esame le motivazioni presentate da LFB

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

Biomedicaments come base per la propria richiesta di un riesame della raccomandazione del PRAC e i pareri delle due riunioni di esperti del 22 febbraio e del 3 agosto 2017;

- il PRAC ha osservato che lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso in totale un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti che non sono inclusi in tali studi;
- il PRAC ha inoltre ritenuto che gli studi sinora condotti risentono di una serie di limitazioni metodologiche e, tutto sommato, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nei rischi relativi tra le classi di prodotti a base di FVIII sulla base dei dati disponibili. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII. Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP;
- il PRAC ha osservato che l'efficacia e la sicurezza dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A sono state stabilite. Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificati gli aggiornamenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto per i prodotti a base di FVIII: il paragrafo 4.4 deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII. Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. I risultati derivanti da studi clinici non sufficientemente esaurienti (per es. che risentono di limitazioni metodologiche) non devono essere compresi nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei prodotti a base di FVIII. Il PRAC ha raccomandato, di conseguenza, di modificare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Inoltre, poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC ha raccomandato che le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) relative a tali prodotti debbano essere allineate con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

Pertanto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole e ha raccomandato le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.