

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.
Helixate NexGen 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone nominaliai yra 250/500/1000/2000/3000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

- Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 250 TV tirpalo yra maždaug 400 TV (250 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 500 TV tirpalo yra maždaug 200 TV (500 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 1000 TV tirpalo yra maždaug 400 TV (1000 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 2000 TV tirpalo yra maždaug 400 TV (2000 TV/5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).
- Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 3000 TV tirpalo yra maždaug 600 TV (3000 TV/5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu. Helixate NexGen specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.
Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5 % iki 2,5 %, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5

II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos kraujavimo epizodams ir chirurginėms procedūroms

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20–40	Infuzija kartojama kas 12–24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30–60	Preparato infuzuojama kas 12–24 valandas 3–4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60–100	Preparato infuzuojama kas 8–24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Chirurginė procedūra <i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30–60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties chirurginė procedūra</i>	80–100 (prieš ir po chirurginės procedūros)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8–24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30 %–60 % (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš chirurginę procedūrą naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties chirurgines procedūras, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinį infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš chirurginę procedūrą nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0–3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (TV/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparato Helixate NexGen yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20–40 TV preparato Helixate NexGen 1 kg kūno svorio, kas 2–3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Specialios populiacijos

Vaikų populiacija

Helixate NexGen saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu Helixate NexGen. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas Helixate NexGen suleidžiamas į veną per 2–5 minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

Helixate NexGen preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

2 lentelė. Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskačiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Helixate NexGen, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad paaiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas yra žinoma sergančių hemofilija A gydymo komplikacija. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus prokoaguliacinį aktyvumą, kurie, pagal modifikuotą kiekybinę analizę, matuojami Bethesda vienetais (BV) plazmos mililitrui. Inhibitorių susidarymo rizika yra susijusi su ligos sunkumu bei VIII faktoriaus ekspozicija (didžiausia rizika yra pirmąsias 20 vaistinio preparato ekspozicijos parų). Retais atvejais inhibitorių gali susidaryti praėjus pirmosioms 100 ekspozicijos parų.

Anksčiau preparato vartojusiems pacientams (daugiau kaip 100 ekspozicijos parų), kuriems anksčiau buvo atsiradę inhibitorių, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėta inhibitorių pakartotinio atsiradimo (mažo titro) atvejų. Taigi, po kiekvieno vaistinio preparato pakeitimo rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus dėl inhibitorių susidarymo.

Klinikinis inhibitorių susidarymo reikšmingumas priklauso nuo inhibitoriaus titro: inhibitoriai, kurių titras mažas, kurie yra laikinai arba kurių titras būna nuolatos mažas, kelia mažesnę nepakankamo terapinio poveikio riziką, palyginti su inhibitoriais, kurių titras didelis.

Apskritai atitinkamais klinikiniais stebėjimais bei laboratoriniais tyrimais turi būti atidžiai stebima, ar VIII krešėjimo faktoriaus preparatais gydomų pacientų organizme neatsirado inhibitorių. Jeigu numatyto VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje pasiekti nepavyksta arba jeigu vartojant atitinkamą dozę kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nesusidarė VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių inhibitorių kiekis didelis, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas, todėl būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokių pacientų gydymui turi vadovauti hemofilijos ir VIII faktoriaus inhibitorių gydymo patirties turintys gydytojai.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą chirurginės procedūros metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Helixate NexGen preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Helixate NexGen poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą Helixate NexGen saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl Helixate NexGen nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Helixate NexGen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio kraujavimo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Hemofilija A sergantiems pacientams, gydomiems VIII faktoriumi, įskaitant Helixate NexGen, gali susidaryti neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Tokių inhibitorių susidarymas, pasireiškia nepakankamu terapiniu poveikiu. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal toki susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų vaisto reakcijų dažnis

MedDRA standartinės organų sistemų klasės	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	VIII faktoriaus slopinimas (ANP)*		VIII faktoriaus slopinimas (AGP)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

* Dažnis paremtas visų FVIII preparatų tyrimais, kuriuose dalyvavo pacintai, sergantys sunkia hemofilija A. AGP – anksčiau gydyti pacientai, ANP – anksčiau negydyti pacientai.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitinamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą Helixate NexGen, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties chirurginė procedūra, nustatyta, kad Helixate NexGen galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant chirurgines procedūras (prieš chirurginę procedūrą, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofilija A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad Helixate NexGen buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti Helixate NexGen ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2 % TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant Helixate NexGen. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po Helixate NexGen pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemomis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti Helixate

NexGen farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0–48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios chirurginės procedūros su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant Helixate NexGen dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato Helixate NexGen pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, Helixate NexGen mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas
Natrio chloridas
Kalcio chloridas
Histidinas
Polisorbatas 80
Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Galima naudoti tik pakuotėje pateiktus rinkinius, nes infuzuojant netinkamomis infuzijų sistemomis žmogaus VIII krešėjimo faktorių adsorbuoja vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Helixate NexGen pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku bromobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- papildoma pakuotė, kurioje yra:
 - 1 filtruojantis perpilimo įtaisas 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkcijos rinkinys
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštas
 - 2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti alkoholiu

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Helixate NexGen pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus bespalvis tirpalas.

Helixate NexGen miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml (250 TV, 500 TV ir 1000 TV) arba 5 ml (2000 TV ir 3000 TV) injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų Mix2Vial filtruojantį perpilimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai pasukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei preparatas Helixate NexGen yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas į sterilų vienkartinį švirkštą per Mix2Vial filtruojantį perpilimo įtaisą (abu pridedami). Helixate NexGen reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 250 TV = 100 TV (250 TV / 2,5 mL) oktokogo alfa.
Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 500 TV = 200 TV (500 TV / 2,5 mL) oktokogo alfa.
Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 1000 TV = 400 TV (1000 TV / 2,5 mL) oktokogo alfa.
Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 2000 TV = 400 TV (2000 TV / 5 mL) oktokogo alfa.
Viename mililitre paruošto Helixate NexGen 3000 TV = 600 TV (3000 TV / 5 mL) oktokogo alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.
1 flakonas su 2,5 ml injekcinio vandens.
1 flakonas su 5 ml injekcinio vandens.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Helixate NexGen 250 TV milteliai injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 500 TV milteliai injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 1000 TV milteliai injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 2000 TV milteliai injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 3000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).
500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).
1000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).
2000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).
3000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS SU 2,5 ML ARBA 5 ML INJEKCIŲ VANDENS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

Kaip paruošti Helixate NexGen žiūrėkite pakuotės lapelyje. Sunaudokite visą preparatą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml [250/500/1000 TV stiprumų ruošimui]

5 ml [2000/3000 TV stiprumų ruošimui]

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaļstīnīs preparatās

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Helixate NexGen 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Helixate NexGen 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Helixate NexGen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen
3. Kaip vartoti Helixate NexGen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Helixate NexGen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Helixate NexGen ir kam jis vartojamas

Helixate NexGen sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Helixate NexGen skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu) kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame vaiste nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Flakone yra sausi balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai ir injekcinis vanduo, skirtas ištirpinti flakono turiniui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen

Helixate NexGen vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Helixate NexGen 250 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia (pasitarkite su gydytoju ar vaistininku), jeigu:

- pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja. Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliame jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant Helixate NexGen, nedelsdami praneškite gydytojui.
- anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika.
- Helixate NexGen vartojimui Jums reikalingas centrinės venos kateteris (CVK). Jums gali pasireikšti su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.

Kiti vaistai ir Helixate NexGen

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vaikams ir paaugliams

Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taikomi visų amžiaus grupių pacientams, suaugusiesiems ir vaikams.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Helixate NexGen poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra tikėtina, kad Helixate NexGen veiks vyrų arba moterų vaisingumą, nes veiklioji medžiaga yra įprastai aptinkama organizme.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Helixate NexGen sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

3. Kaip vartoti Helixate NexGen

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kraujavimo gydymas

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui Jūsų kraujyje pasiekti. Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums

individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Helixate NexGen priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz.:

- svorio,
- hemofilijos sunkumo,
- kraujavimo vietos ir sunkumo,
- inhibitorių buvimo,
- inhibitorių titro,
- reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Helixate NexGen vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktoko alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didesnes operacijas, chirurgines procedūras, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

KOGENATE Bayer gali būti vartojamas bet kurio amžiaus vaikams.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nesusitarę su gydytoju.

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant Helixate NexGen taikoma visą gyvenimą.

Kaip suleidžiamas Helixate NexGen

Šis vaistas suleidžiamas į veną per 2–5 minutes priklausomai nuo bendro tūrio ir Jūsų reakcijos. Vaistą reikia suvartoti per 3 valandas nuo tirpalo paruošimo.

Kaip Helixate NexGen ruošiamas vartojimui

Naudokite tik šio vaisto pakuotėje pateiktas priemones. Jei šie komponentai negali būti naudojami, susisiekite su savo gydytoju. Jei kuris nors pakuotės komponentas atidarytas arba sugadintas, nenaudokite jo.

Paruoštą preparatą prieš vartojimą reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės.

Filtruojama naudojant Mix2Vial adapterį.

Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nevartokite tirpalo, jei jame yra matomų dalelių arba tirpalas yra drumstas. Griežtai laikykitės savo gydytojo nurodymų **ir išsamios ruošimo ir tirpinimo instrukcijos, kuri pateikta šio lapelio pabaigoje.**

Ką daryti pavartojus per didelę Helixate NexGen dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Helixate NexGen 250 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Helixate NexGen

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Helixate NexGen

Negalima nustoti vartoti Helixate NexGen nepasitarus su gydytoju

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiai šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Anksčiau VIII faktoriaus vaistais negydytiems vaikams, labai dažnai (daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) gali atsirasti slopinančių antikūnų (žr. 2 skyrių); tačiau pacientams, kurie anksčiau vartojo VIII faktorių (buvo gydyti ilgiau kaip 150 dienų), jų atsiranda nedažnai (mažiau kaip 1 iš 100 pacientų). Jei taip atsitiktų, Jūsų ar Jūsų vaiko vaistai gali neveikti tinkamai ir gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų):

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kuomet vartojate vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų):

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpulsys);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpulis);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Helixate NexGen

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Helixate NexGen sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu. Kiekviename Helixate NexGen flakone nominaliai yra 250, 500, 1000, 2000 arba 3000 TV oktokogo alfa.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatai 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

Helixate NexGen išvaizda ir kiekis pakuotėje

Helixate NexGen – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje šio vaistinio preparato pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV

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

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH

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

Polska

CSL Behring sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.

Tel: +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.

Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB

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

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

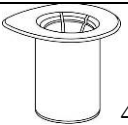
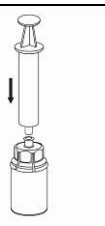
CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Išsami Helixate NexGen ruošimo ir tirpinimo instrukcija naudojant Mix2Vial adapterį

1.	Gera nusiplaukite rankas muilu ir šiltu vandeniu.	
2.	Abu uždarytus flakonus rankose sušildykite iki tinkamos temperatūros (ne aukštesnės kaip +37 °C).	
3.	Įsitikinkite, kad preparato ir tirpiklio flakonų apsauginiai dangteliai yra nuimti, o kamšteliai nuvalyti antiseptiniu tirpalu ir išdžiūvę prieš atidarydami Mix2Vial pakuotę.	
4.	Atidarykite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. Neišimkite Mix2Vial iš lizdinės pakuotės!	
5.	Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai jį laikykite. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdine pakuote ir prastumkite mėlynojo adapterio galo smaigalį tiesiai žemyn pro tirpiklio flakono kamštelį.	
6.	Atsargiai, laikydami kraštus ir traukdami vertikaliai aukštyn, nuimkite lizdinę pakuotę nuo Mix2Vial rinkinio. Įsitikinkite, kad atitraukiate tik lizdinę pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.	
7.	Padėkite preparato flakoną ant lygaus, tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną sujungtą su Mix2Vial rinkiniu ir prastumkite permatomo adapterio smaigalį tiesiai žemyn pro preparato flakono kamštelį. Tirpiklis automatiškai išteks į preparato flakoną.	
8.	Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinį preparato pusėje, o kita ranka suimkite Mix2Vial rinkinį tirpiklio pusėje ir, atsukdami prieš laikrodžio rodyklę, perskirkite rinkinį į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną, sujungtą su mėlynu Mix2Vial adapteriu.	
9.	Lengvai pasukite su permatomu adapteriu sujungtą preparato flakoną, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartodami apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.	
10.	Pritraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną vertikaliai, sukdami pagal laikrodžio rodyklę, prijunkite švirkštą prie Mix2Vial Luer jungties. Išvirkškite orą į preparato flakoną.	

11. Laikydami švirkšto stūmoklį nuspaustą, pasukite sistemą ir pritraukite tirpalo į švirkštą, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį.	
12. Kai tik tirpalas perbėga į švirkštą, tvirtai laikykite jo cilindą (laikydami švirkšto stūmoklį nukreiptą žemyn) ir, sukdami prieš laikrodžio rodyklę, atjunkite permatomą Mix2Vial adapterį nuo švirkšto. Laikykite švirkštą nukreipę į viršų ir stumkite stūmoklį tol, kol iš švirkšto išeis oras.	
13. Uždėkite varžtį ant rankos.	
14. Pasirinkite injekcijos vietą ir nuvalykite ją alkoholiu suvilgytu tamponu.	
15. Įdurkite adatą į veną ir gerai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.	
16. Palaukite, kol kraujas ims tekėti į venepunkcinio komplekto atvirąjį galą ir prijunkite švirkštą su tirpalu. Į švirkštą neturi patekti kraujas.	
17. Nuimkite varžtį.	
18. Kontroliuodami adatos padėtį, per 2–5 minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal Jūsų reakciją, bet negali būti didesnis negu 2 ml per minutę.	
19. Jei reikalinga papildoma dozė, naudokite naują švirkštą su preparatu, paruoštu taip, kaip aprašyta aukščiau.	
20. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos ant ištiesios rankos maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį ir apsvarstykite, ar reikalingas pleistras.	

IV priedas

Mokslinės išvados

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Mokslinės išvados

Ilgimtos hemofilijos gydymas šiuo metu grindžiamas profilaktine arba pagal poreikį atliekama kraujo krešėjimo VIII faktoriaus (FVIII) pakaitine terapija. FVIII pakaitinėje terapijoje apskritai galima skirti dvi plačias preparatų klases: iš plazmos išskirtą (pdFVIII) ir rekombinantinį (rFVIII) FVIII. Europos Sąjungoje yra labai daug registruotų leidžiamų naudoti pavienių pdFVIII ir rFVIII preparatų.

FVIII terapijos svarbi komplikacija yra IgG klasės aloantikūnų (inhibitorių), kurie neutralizuoja FVIII veikimą, neleidžiami kontroliuoti kraujavimo, atsiradimas. Gydomiems pacientams, kurių organizme susidarė inhibitorių, reikia atidžios individualios priežiūros ir jų liga gali būti atspari gydymui.

Gydymas ir pdFVIII, ir rFVIII preparatais gali paskatinti inhibitorių susidarymą (jis tiriamas Betesdos analizės Neimegeno metodu ir apibrėžiamas taip: $\geq 0,6$ Betesdos vieneto (BU) – „mažo titro“ inhibitorius, > 5 BU – „didelio titro“ inhibitorius).

Reiškinys, kai hemofilija A sergančių pacientų, gydomų FVIII preparatais, organizmas gamina inhibitorius, daugiausia pasitaiko anksčiau negydytiems pacientams arba minimaliai gydytiems pacientams per pirmas 50 vaisto vartojimo dienų. Inhibitorių atsiradimas mažiau tikėtinas tada, kai pacientai jau yra gydyti anksčiau.

Žinomus inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius galima skirstyti į su pacientu susijusius veiksnius ir su gydymu susijusius veiksnius:

- su pacientu susiję rizikos veiksniai yra F8 tipo genų mutacija, sunki hemofilijos forma, etninė kilmė, inhibitorių susidarymo šeimoje anamnezė ir galbūt HLA-DR (žmogaus leukocitų antigenų su D antigenu susijusi) sandara;
- su gydymu susiję veiksniai yra vaisto vartojimo intensyvumas, vaisto vartojimo dienų skaičius, gydymas pagal poreikį, keliantis didesnę riziką negu profilaktika, ypač kai yra tokių pavojaus ženklų kaip patirta trauma ar operacija, taip pat didesnė rizika yra tada, kai pirmą kartą gydomas pacientas yra jauno amžiaus.

Tebėra neaiškumų dėl to, ar inhibitorių susidarymo rizika reikšmingai skiriasi naudojant įvairių rūšių FVIII pakaitinius preparatus. Skirtumai tarp kiekvienos FVIII klasės preparatų yra biologiškai tikėtini, todėl tikėtina ir skirtinga pavienių preparatų rizika. Preparatai pdFVIII klasėje yra preparatai su Von Willebrando faktoriumi (VWF) arba be jo, o tuose preparatuose, kurių sudėtyje yra VWF, būna įvairūs VWF kiekiai. Po kai kurių eksperimentinių tyrimų daroma prielaida, kad VWF funkcija yra apsaugoti FVIII epitopus, kad jų neatpažintų antigenus pateikiančios ląstelės, taip mažinant imunogeniškumą, nors kol kas tai tėra teorija. VWF faktoriaus nėra rFVIII preparatuose, tačiau rFVIII klasei yra būdinga didelė preparatų įvairovė, pavyzdžiui, dėl skirtingų taikomų gamybos procesų – per pastaruosius 20 metų įvairūs gamintojai gamino labai daug įvairių preparatų. Šie skirtingi gamybos procesai (įskaitant skirtingas rFVIII preparatų inžinerijas naudojamas ląstelių linijas) teoriškai gali lemti skirtingą imunogeniškumą.

2016 m. gegužės mėn. žurnale *New England Journal of Medicine* paskelbtas atvirasis randomizuotas kontroliuojamas tyrimas¹, kuriuo siekta tirti inhibitorių susidarymo dažnį palyginant abiejų klasių (pdFVIII ir rFVIII) preparatus. Šis tyrimas, vadinamas SIPPET tyrimu (inhibitorių atsiradimo 1–3 metų amžiaus vaikų organizme dėl kraujo plazmos preparatų vartojimo tyrimas), atliktas siekiant įvertinti santykinę inhibitorių riziką pacientams, gydomiems pdFVIII preparatais, palyginti su rFVIII preparatais. Jį atliekant nustatyta, kad rFVIII preparatais gydytų pacientų organizme visų inhibitorių susidarymo dažnis buvo 87 % didesnis negu tų, kurie gydyti pdFVIII (su VWF) (rizikos santykis 1,87; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,17–2,96).

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)

2016 m. liepos 6 d. Vokietijos Paulo Ehrlich'o institutas pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl farmakologinio budrumo duomenų ir paprašė PRAC įvertinti galimą SIPPET tyrimo rezultatų poveikį atitinkamų FVIII preparatų registracijos pažymėjimams ir pateikti rekomendaciją, ar reikėtų tuos pažymėjimus palikti, pakeisti, sustabdyti jų galiojimą arba juos panaikinti ir ar reikėtų imtis kokių nors rizikos mažinimo priemonių. Per šią kreipimosi procedūrą daugiausia dėmesio skiriama inhibitorių susidarymo anksčiau negydytų pacientų organizme rizikai.

Po SIPPET tyrimo, apie kurį neseniai buvo paskelbta, registruotojų buvo paprašyta įvertinti, kokią poveikį šio tyrimo rezultatai ir kiti saugumui svarbūs duomenys apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytų pacientų organizme gali turėti jų FVIII preparatų registracijos pažymėjimams, be kita ko, apsvarstant rizikos mažinimo priemones.

Pagrindinių SIPPET tyrimo autorių taip pat buvo paprašyta atsakyti į klausimus iš pateikto sąrašo apie šio tyrimo metodus ir nustatytus faktus ir pateikti savo išvadas PRAC 2017 m. vasario mėn. plenariniame posėdyje. Darydamas savo išvadą PRAC taip pat atsižvelgė į informaciją, kurią pagrindiniai SIPPET tyrimo autoriai pateikė per šią kreipimosi procedūrą.

Klinikinių klausimų aptarimas

Paskelbti stebėjimu pagrįsti tyrimai

Registruotojų atsakymuose nurodyti įvairūs paskelbti stebėjimu pagrįsti tyrimai (CANAL, RODIN, „FranceCoag“, UKHCDO ir kt.), kuriais siekta įvertinti bet kokią skirtingą inhibitorių susidarymo riziką tarp pdFVIII ir rFVIII preparatų klasių, taip pat bet kokią skirtingą inhibitorių susidarymo riziką tarp rFVIII klasės preparatų.

Šiais tyrimais gauti skirtingi rezultatai ir jie turi stebėjimu grindžiamiems tyrimams būdingų trūkumų, visų pirma dėl galimos atrankos paklaidos. Inhibitorių susidarymo rizika priklauso nuo daugelio veiksnių (neskaitant bet kokios gamtos konkrečiam preparatui būdingos rizikos) ir atliekant tokius tyrimus ne visada gebama surinkti informaciją apie aktualius nepriklausomus kintamuosius ir atitinkamai patikslinti analizes; likusi paklaida, atsiradusi dėl iškraipiančių veiksnių, neišvengiamai yra didelis neišskumasis. Be to, laikui bėgant keičiamas pavienių preparatų gamybos procesas, taip pat keičiami gydymo režimai įvairiuose centruose, todėl preparatų, kaip „tokių pačių“, palyginimai ne visada įmanomi. Dėl šių veiksnių yra sudėtinga kontroliuoti tokius tyrimus ir aiškinti jų rezultatus.

Atliekant CANAL tyrimą² negauta įrodymų, kad yra skirtumas tarp preparatų klasių, įskaitant pdFVIII preparatus, kurių sudėtyje yra nemaži Von Willebrando faktoriaus kiekiai; dėl „kliniškai reikšmingų“ inhibitorių nustatytas patikslintas rizikos santykis buvo 0,7 (95 % PI 0,4–1,1), o didelio titro inhibitorių (≥ 5 BU) – 0,8 (95 % PI 0,4–1,3).

Atliekant RODIN / Pednet tyrimą³ taip pat negauta įrodymų, kad yra inhibitorių rizikos skirtumas tarp klasių (visų pdFVIII preparatų ir visų rFVIII preparatų); dėl „kliniškai reikšmingų“ inhibitorių nustatytas patikslintas rizikos santykis buvo 0,96 (95 % PI 0,62–1,49), o didelio titro inhibitorių (≥ 5 BU/ml) – 0,95 (95 % PI 0,56–1,61). Tačiau atliekant šį tyrimą gauta įrodymų, kad inhibitorių (visų ir didelio titro) rizika yra didesnė naudojant 2-os kartos rFVIII oktokoagą alfa (Kogenate FS / Helixate NexGen), palyginti su 3-ios kartos rFVIII oktokoagu alfa (tai nustatyta remiantis tik preparato Advate duomenimis).

Panašiai kaip ir per RODIN / Pednet tyrimą, atliekant UKHCDO tyrimą nustatyta reikšminga didesnė inhibitorių (visų ir didelio titro) rizika naudojant preparatus Kogenate FS / Helixate NexGen (2-os

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>

kartos rFVIII), palyginti su Advate (3-ios kartos rFVIII), nors tai tapo nereikšminga, kai neatsižvelgta į Jungtinės Karalystės pacientų (taip pat dalyvavusių RODIN / Pednet tyrime) duomenis. Taip pat būta įrodymų, kad Refacto AF (kito 3-ios kartos rFVIII) rizika yra didesnė, palyginti su Advate, tačiau tik visų inhibitorių susidarymo atžvilgiu. Atliekant „FranceCoag“ tyrimą, kaip ir UKHCDO tyrimą, taip pat nenustatyta jokios statistiškai reikšmingos didesnės rizikos naudojant kokius nors rFVIII preparatus, palyginti su Advate, kai neatsižvelgta į Prancūzijos pacientų (taip pat dalyvavusių RODIN / Pednet tyrime) duomenis.

Prieš šią kreipimosi procedūrą buvo nurodyta, kad PRAC jau anksčiau svarstė RODIN / Pednet, UKHCDO ir „FranceCoag“ tyrimų reikšmę FVIII preparatų ES registracijos pažymėjimams. 2013 m. PRAC padarė išvadą, kad RODIN / Pednet nustatyti faktai nebuvo pakankamai patikimi, kad būtų galima pagrįsti išvadą, jog su Kogenate FS / Helixate NexGen siejama didesnė VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo rizika, palyginti su kitais preparatais. 2016 m. PRAC apsvairstė faktus, nustatytus atlikus visų trijų tyrimų (RODIN / Pednet, UKHCDO ir „FranceCoag“ tyrimų) metaanalizę, ir dar kartą padarė išvadą, kad šiuo metu turimi įrodymai nepatvirtina, jog su preparatais Kogenate Bayer / Helixate NexGen yra susijusi didesnė VIII faktoriaus inhibitorių rizika, palyginti su kitais rekombinantinio VIII faktoriaus preparatais, skiriamais anksčiau negydytiems pacientams.

Registruotojų remti tyrimai

Registruotojai pateikė mažo ir didelio titro inhibitorių susidarymo sunkia hemofilija A (VIII faktoriaus < 1 %) sergančių anksčiau negydytų pacientų organizme analizę, kurios duomenys gauti iš visų atliktų jų preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, kartu su kritiniu šių tyrimų ribotumo aptarimu.

Duomenys gauti iš daugybės labai įvairaus pobūdžio tyrimų, atliktų tiriant įvairius preparatus ir įvairiu laiku. Daugelis šių tyrimų buvo nedidelio masto ir nebuvo konkrečiai skirti inhibitorių rizikai vertinti tiriant anksčiau negydytus pacientus, sergančius sunkia hemofilija A. Tyrimai daugiausia buvo nerandomizuoti ir iš jų negauta duomenų, kad būtų galima atlikti lyginamąją analizę (pdFVIII ir rFVIII klasių palyginimą arba preparatų palyginimą rFVIII klasėje). Vis dėlto bendrieji inhibitorių susidarymo lygiai įvertiniai, nustatyti šiais pavienių preparatų tyrimais, apskritai atitinka didelio masto stebėjimais pagrįstų tyrimų nustatytus faktus.

Per didesnio masto ir aktualesnius pdFVIII preparatų tyrimus nustatyti inhibitorių susidarymo lygiai (dažnai nenurodyta, ar tai didelio titro, ar mažo titro inhibitoriai) buvo nuo 3,5 iki 33 %, daugiausia apie 10–25 %. Tačiau daugeliu atvejų buvo pateikta per mažai informacijos apie taikytus metodus, tirtas pacientų grupes ir inhibitorių pobūdį, kad būtų galima vertinti šią informaciją atsižvelgiant į naujesnius nesenai paskelbtus duomenis. Apie daugumą rFVIII preparatų turima naujesnės ir aktualesnės informacijos, gautos iš anksčiau negydytų pacientų klinikinių tyrimų. Inhibitorių susidarymo lygiai, nustatyti šiais tyrimais, yra 15–38 % (visų inhibitorių) ir 9–22,6 % (didelio titro inhibitorių), t. y. intervale „labai dažni“.

PRAC taip pat atsižvelgė į registruotojų pateiktus šiuo metu atliekamą CSL (CRD019_5001) ir Bayer (Leopold KIDS, 13400, B dalis) tyrimų tarpinius rezultatus.

Be to, PRAC išnagrinėjo klinikinių tyrimų ir mokslinės literatūros duomenis dėl inhibitorių *de novo* susidarymo anksčiau gydytų pacientų organizme. Ši analizė parodė, kad inhibitoriai susidaro kur kas rečiau, kai pacientai yra anksčiau gydyti, palyginti su anksčiau negydytais pacientais. Tyrimais

duomenimis, per daugelį tyrimų, įskaitant EUHASS registro tyrimą (Iorio A, 2017 m.⁴; Fischer K, 2015 m.⁵), nustatytą inhibitorių atsiradimo dažnį galima laikyti „nedažnu“.

SIPPET tyrimas

SIPPET tyrimas buvo atvirasis, randomizuotas, keliuose centruose atliktas tarpvalstybinis tyrimas, per kurį tirtas neutralizuojančių aloantikūnų susidarymo dažnis pacientų, sergančių sunkia įgimta hemofilija A (VIII faktoriaus koncentracija kraujo plazmoje < 1 %), organizme, naudojant pdFVIII arba rFVIII koncentratų. Tyrime dalyvavo tinkami pacientai (jaunesni negu 6 metų, vyriškos lyties, sergantys sunkia hemofilija A, anksčiau negydyti jokia FVIII koncentratu ar tik minimaliai gydyti kraujo komponentais) 42 tyrimo vietose. Pirminiai ir antriniai rezultatai, vertinti per šį tyrimą, atitinkamai buvo visų inhibitorių ($\geq 0,4$ BU/ml) ir didelio titro inhibitorių (≥ 5 BU/ml) susidarymo dažnis.

Inhibitoriai susidarė 76 pacientų organizme, 50 iš jų susidarė inhibitoriai buvo didelio titro (≥ 5 BU). Inhibitoriai susidarė 29 iš 125 pdFVIII gydytų pacientų organizme (20 pacientų inhibitoriai buvo didelio titro) ir 47 iš 126 rFVIII gydytų pacientų organizme (30 pacientų inhibitoriai buvo didelio titro). Bendras visų inhibitorių susidarymo dažnis buvo 26,8 % (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 18,4–35,2) pdFVIII atveju ir 44,5 % (95 % PI 34,7–54,3) rFVIII atveju; bendras didelio titro inhibitorių susidarymo dažnis atitinkamai buvo 18,6 % (95 % PI 11,2–26,0) ir 28,4 % (95 % PI 19,6–37,2). Sudarytuose visų inhibitorių pagrindinės vertinamosios baigties Cox regresijos modeliuose su rFVIII susietas inhibitorių susidarymo dažnis buvo 87 % didesnis negu pdFVIII (rizikos santykis 1,87; 95 % PI 1,17–2,96). Ši sąsaja buvo nuosekliai stebima atliekant daugiamatę analizę. Didelio titro inhibitorių rizikos santykis buvo 1,69 (95 % PI 0,96–2,98).

Ad hoc ekspertų grupės posėdis

PRAC atsižvelgė į *ad hoc* grupės posėdyje ekspertų išreikštas nuomones. Ekspertų grupės nuomone, į aktualius prieinamus duomenų šaltinius yra atsižvelgta. Ekspertų grupė teigė, kad reikia gauti daugiau duomenų siekiant nustatyti, ar yra kliniškai reikšmingų skirtumų tarp inhibitorių susidarymo dažnio naudojant įvairius VIII faktoriaus preparatus, ir kad iš esmės tokie duomenys turėtų būti atskirai renkami apie pavienius preparatus, nes imunogeniškumo laipsnį apibendrintai nustatyti preparatų klasėms (t. y. rekombinantinio ir išskirto iš plazmos FVIII) bus sunku.

Ekspertai taip pat sutiko, kad įvairių preparatų imunogeniškumo laipsnis apskritai pakankamai gerai apibūdinamas PRAC siūlomais preparato charakteristikų santraukos pakeitimais, kuriais akcentuojama inhibitorių susidarymo klinikinė reikšmė (ypač mažo titro inhibitorių, palyginti su didelio titro inhibitoriais), taip pat jų atsiradimo dažnis – „labai dažnai“ anksčiau negydytiems pacientams ir „nedažnai“ anksčiau gydytiems pacientams. Ekspertai taip pat pasiūlė atlikti tyrimus, kuriais būtų galima išsamiau apibūdinti imunogenines VIII faktoriaus vaistinių preparatų savybes (pvz., mechanistinius, stebėjimu pagrįstus tyrimus).

Svarstymas

PRAC manė, kad atliekant SIPPET tyrimą, kaip perspektyvinį randomizuotą tyrimą, buvo išvengta daugelio planavimo trūkumų, kurie būdingi stebėjimu ir registro duomenimis pagrįstiems tyrimams, iki šiol atliktiems vertinant inhibitorių susidarymo anksčiau negydytų pacientų organizme riziką. Tačiau, PRAC nuomone, yra neaiškumų dėl SIPPET tyrimu nustatytų faktų, todėl

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 Haemostasis*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

negalima daryti išvados, kad inhibitorių susidarymo rizika anksčiau negydytiems pacientams, gydomiems rFVIII preparatais, yra didesnė negu pdFVIII preparatų, tirtų per šį klinikinį tyrimą, kaip išdėstyta toliau:

- iš SIPPET analizės negalima daryti išvadų dėl konkrečių preparatų, nes ji susijusi tik su tam tikrais tirtais FVIII preparatais, kurių skaičius nedidelis. Šis tyrimas nebuvo suplanuotas ir atliekamas taip, kad būtų gauti pakankami duomenys apie konkrečius preparatus, taigi būtų galima daryti kokias nors išvadas dėl pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikos. Visų pirma, trečios kartos rFVIII preparatas buvo skirtas tik 13 pacientų (10 % iš tų, kurie dalyvavo FVIII tyrimo grupėje). Tačiau nors nėra patikimų įrodymų, kad būtų galima patvirtinti, jog įvairių rFVIII preparatų rizika yra skirtinga, skirtingos rizikos tikimybės atmesti negalima, nes tai yra nevienarūšių preparatų klasė, skiriasi jos preparatų sudėtis ir formulės. Todėl yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant SIPPET tyrimu nustatytus faktus visai rFVIII klasei, ypač neseniai registruotiems rFVIII preparatams, kurie nebuvo įtraukti į SIPPET tyrimą;
- SIPPET tyrimas turi metodinių trūkumų, ypač neaišku, ar per randomizacijos procesą (bloko dydis – 2) galėjo atsirasti šio tyrimo atrankos paklaida;
- taip pat buvo nukrypimų nuo galutinio protokolo ir statistinės analizės plano. Tarp problemų, susijusių su statistika, yra tai, kad nepaskelbta iš anksto numatyta pirminė analizė, ir tai, kad tyrimas buvo sustabdytas anksčiau laiko po to, kai paskelbtas RODIN tyrimas, iš kurio sužinota, kad su preparatu Kogenate FS gali būti susijusi didesnė inhibitorių susidarymo rizika. Nors to išvengti nebūtų buvę įmanoma, atvirą tyrimą ankstyvas nutraukimas didina tyrėjo paklaidos tikimybę ir padidėja tikimybė, kad bus nustatytas koks nors poveikis, kurio nėra;
- gydymo tvarka Europos Sąjungoje skiriasi nuo tvarkos, kurios laikytasi atliekant SIPPET tyrimą, todėl abejojama jo aktualumu ES klinicinei praktikai (taigi ir preparatams, dėl kurių atliekama ši procedūra). Neaišku, ar SIPPET tyrimu nustatytus faktus galima ekstrapoliuoti inhibitorių rizikai anksčiau negydytiems pacientams pagal dabartinę ES klinikinę praktiką, nes atliekant ankstesnius tyrimus daryta prielaida, kad gydymo metodas ir intensyvumas yra inhibitorių susidarymo rizikos veiksniai. Svarbu tai, kad ES preparatų charakteristikų santraukose nenumatyta modifikuota profilaktika (apibrėžta SIPPET tyrime) kaip vienas iš leidžiamų vaisto dozavimo būdų ir neaišku, kokį poveikį SIPPET tyrimo nustatytiems faktams turi akivaizdžiai nenuoseklus kitų nenurodytų gydymo metodų derinimas. Todėl tebėra neaišku, ar ta pati skirtinga inhibitorių susidarymo rizika, kuri nustatyta atliekant SIPPET tyrimą būtų pastebima pagal įprastinę praktiką gydomų pacientų grupėse kitose valstybėse, kuriose gydymo metodas (t. y. pirminė profilaktika) skiriasi nuo to, kuris taikytas atliekant šį tyrimą. Papildomi SIPPET tyrimo autorių pateikti paaiškinimai šio neaiškumo visiškai nepanaikina.

Apsvarstęs pirmiau nurodytus SIPPET tyrimo rezultatus, literatūros šaltinių duomenis ir visą registruotojų pateiktą informaciją, taip pat ekspertų nuomones, išreikštas *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje, PRAC padarė išvadą, kad:

- inhibitorių susidarymo rizika yra nustatyta naudojant tiek pdFVIII, tiek rFVIII preparatus. Nors kai kurių pavienių preparatų klinikiniais tyrimais inhibitorių susidarymo atvejų nustatyta nedaug, tai dažniausiai yra nedidelio masto tyrimai, turintys metodinių trūkumų, arba tyrimai, kurie nebuvo tinkamai pritaikyti šiai rizikai vertinti;
- VIII faktoriaus preparatai yra įvairiarūšiai ir negalima atmesti tikimybės, kad inhibitorių susidarymo lygiai naudojant konkrečius preparatus gali būti skirtingi;

- atskirais tyrimais nustatyti labai įvairūs inhibitorių susidarymo lygiai tiriant įvairius preparatus, tačiau tų tyrimų rezultatų tiesioginis palyginamumas yra abejotinas dėl tyrimų metodų ir tam tikrą laiką tirtų pacientų grupių įvairovės;
- SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertintas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus pavieniams preparatams, ypač tiems preparatams (įskaitant neseniai registruotus preparatus), kurie neįtraukti į tokius tyrimus;
- galiausiai PRAC nurodė, kad dauguma iki šiol atliktų tyrimų, per kuriuos vertinta skirtinga FVIII preparatų klasėms būdinga inhibitorių susidarymo rizika, turi įvairių galimų metodinių trūkumų, ir, remdamasis turimais duomenimis, manė, kad nėra aiškių ir nuoseklių įrodymų, iš kurių būtų galima spręsti apie santykinės rizikos skirtumus tarp FVIII preparatų klasių. Konkrečiai SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, nurodytų registruotojų atsakymuose, nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiškai požiūriu reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, PRAC rekomendavo taip atnaujinti FVIII preparatų, skirtų hemofilijai A (įgimtu VIII faktoriaus nepakankamumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius, taip pat pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrius, kaip išdėstyta toliau:

- preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių reikėtų iš dalies pakeisti įtraukiant įspėjimą dėl pacientų stebėsenos klinikinės reikšmės dėl galimo FVIII inhibitorių susidarymo (ypač įspėjimą dėl mažo titro inhibitorių klinikinių padarinių, palyginti su didelio titro inhibitoriais);
- dėl preparato charakteristikų santraukos 4.8 ir 5.1 skirsnių PRAC nurodė, kad dėl kelių FVIII preparatų juose šiuo metu pateikta nuroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškos išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, inhibitorių susidarymo rizika kyla naudojant visus žmonėms skirtus FVIII preparatus, tokius teiginius reikėtų išbraukti. Turimi duomenys patvirtina, kad FVIII inhibitorių susidarymo anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams dažnis atitinkamai priskiriamas intervalams „labai dažnai“ ir „nedažnai“, todėl PRAC rekomenduoja suderinti preparatų charakteristikų santraukas su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečaus preparato duomenimis. Dėl preparatų, į kurių charakteristikų santraukų 4.2 skyrių įtrauktas toks teiginys dėl anksčiau negydytų pacientų: „<Anksčiau negydyti pacientai. {(Sugalvotas) pavadinimas} saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems pacientams dar nenustatytas. Duomenų nėra.>“, pirmiau nurodyto dažnio anksčiau negydytiems pacientams įtraukti nereikėtų. Iš 5.1 skyriaus reikėtų išbraukti bet kokią nurodą į inhibitorių susidarymo tyrimus, atliktus su anksčiau negydytais pacientais ir anksčiau gydytais pacientais, nebent tie tyrimai buvo atlikti laikantis Pediatriinių tyrimų plano arba tuose tyrimuose pateikta patikimų įrodymų, kad inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams yra mažesnis negu „labai dažnai“ arba, anksčiau gydytų pacientų atveju, tai nėra „nedažnai“ (kaip nustatyta PRAC vertinimo ataskaitos prieduose).

Įvertinęs visus susoktokogo alfa (Obizur) registruotojo pateiktus atsakymus, PRAC išreiškė nuomonę, kad šios kreipimosi procedūros pagal 31 straipsnį rezultatas šiam preparatui netaikomas atsižvelgiant į Obizur indikaciją (įgyta hemofilija A dėl endogeninį VIII faktorių slopinančių antikūnų) ir skirtingą tikslinę pacientų grupę.

Naudos ir rizikos santykis

Remdamasis šiuo metu turimais įrodymais, gautais atlikus SIPPET tyrimą, taip pat registruotojų atsakymuose nurodytų atskirų preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų duomenimis ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje ekspertų išreikštomis nuomonėmis, PRAC sutiko, kad iš dabartinių duomenų negaunama aiškių ir nuoseklių įrodymų dėl jokių statistiškai ir klinikiškai reikšmingų inhibitorių rizikos skirtumų tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų. Negalima daryti išvadų dėl jokios VWF funkcijos suteikiant apsaugą nuo inhibitorių susidarymo.

Kadangi šie preparatai yra įvairiarūšiai, tai netrukdo su atskirais preparatais sieti didesnės inhibitorių susidarymo rizikos atliekant dabartinius ar būsimus anksčiau negydytų pacientų tyrimus.

Atskirais tyrimais nustatytas platus įvairių preparatų inhibitorių susidarymo dažnio intervalas anksčiau negydytiems pacientams, o atliekant SIPPET tyrimą nebuvo numatyta skirti pavienių kiekvienos klasės preparatų. Dėl labai skirtingų tyrimų metodų ir tam tikrą laiką tirtų pacientų grupių, taip pat dėl nenuoseklių faktų, gautų atliekant įvairius tyrimus, PRAC nustatė, kad remiantis visais turimais įrodymais negalima daryti išvados, jog rekombinantinio VIII faktoriaus vaistai – visa šių vaistų klasė – kelia didesnę inhibitorių susidarymo riziką negu iš plazmos išskirto FVIII preparatų klasė.

Be to, PRAC nurodė, kad kelių FVIII preparatų informaciniuose dokumentuose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškos išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, visiems žmonėms skirtiems FVIII preparatams yra būdinga inhibitorių susidarymo rizika (jo susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams atitinkamai vertinamas „labai dažnai“ ir „nedažnai“), PRAC rekomenduoja suderinti preparatų charakteristikų santraukas su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečia preparato duomenimis.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, PRAC padarė išvadą, kad VIII faktoriaus preparatų, skirtų hemofilijai A (įgimtu VIII faktoriaus nepakankamumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, naudos ir rizikos santykis teigiamas, jeigu bus atlikti sutarti preparatų informacinių dokumentų (preparatų charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrių) pakeitimai.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

Po to, kai 2017 m. gegužės mėn. įvykusiame PRAC posėdyje buvo patvirtinta PRAC rekomendacija, registruotojas „LFB Biomedicaments“ pareiškė nesutinkantis su pirmine PRAC rekomendacija.

Atsižvelgdamas į registruotojo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis, PRAC iš naujo įvertino turimus duomenis pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

PRAC svarstymas dėl pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją

SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertintas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus pavieniams preparatams, ypač tiems preparatams (įskaitant neseniai registruotus preparatus), kurie neįtraukti į tokius tyrimus. SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiškai reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių.

Apskritai PRAC laikosi savo išvadų, kad standartizuota informacija apie inhibitorių susidarymo dažnį, skiriant FVIII preparatus anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems

pacientams, turėtų būti pateikta preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje, nebent kitoks dažnio intervalas, būdingas konkrečiam vaistiniam preparatui, būtų įrodytas patikimais klinikiniais tyrimais, kurių rezultatai būtų apibendrinti 5.1 skyriuje.

Konsultacijos su ekspertais

Ad hoc ekspertų grupės posėdyje PRAC konsultavosi dėl kai kurių aspektų, kurie įtraukti į „LFB Biomedicaments“ pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis.

Apskritai ekspertų grupė pritarė pradinėms PRAC išvadoms ir sutiko, kad siūlomuose preparatų informaciniuose dokumentuose pateikiama pakankamai informacijos, kad vaistą skiriantiems medicinos specialistams ir pacientams būtų tinkamai pranešta apie inhibitorių susidarymo riziką. Nerekomenduota kartu su preparato informaciniais dokumentais teikti jokio papildomo pranešimo apie inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius ar taikyti papildomų rizikos mažinimo priemonių.

Ekspertų grupė taip pat sutiko, kad į preparato charakteristikų santrauką nereikėtų įtraukti konkrečių duomenų apie inhibitorių susidarymo dažnį, būdingą kiekvienam preparatui, nes atlikti tyrimai nėra pakankamai patikimi, kad būtų galima daryti tikslias išvadas dėl kiekvieno preparato inhibitorių susidarymo absoliučiojo dažnio ar dėl santykinio dažnio lyginant įvairių preparatų inhibitorius.

Ekspertai pabrėžė, kad reikėtų skatinti mokslininkų, pramonininkų ir reguliavimo institucijų bendradarbiavimą siekiant rinkti suderintus duomenis registruose.

PRAC išvados

Daroma išvada, kad po pirminio vertinimo ir pakartotinio nagrinėjimo procedūros PRAC laikosi savo išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus atlikti sutarti preparatų informacinių dokumentų (preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrių) pakeitimai.

2017 m. rugsėjo 1 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvaistė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Kadangi:

- PRAC apsvaistė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus (žr. I priedą ir A priedą);
- PRAC atsižvelgė į visus pateiktus duomenis apie rekombinantinio ir iš plazmos išskirto VIII faktoriaus klasių preparatų inhibitorių susidarymo riziką anksčiau negydytiems pacientams, įskaitant literatūros šaltinius (SIPPET tyrimą⁶), duomenis, gautus iš pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir iš kelių stebėjimu pagrįstų tyrimų, kuriuos pateikė registruotojai, įskaitant duomenis, gautus atliekant didelės kohortos keliuose centruose tyrimus, ES valstybių narių nacionalinių kompetentingų institucijų pateiktus duomenis, taip pat SIPPET tyrimo autorių pateiktus atsakymus. PRAC taip pat atsižvelgė į „LFB Biomedicaments“ pateiktą pagrindimą prašant peržiūrėti PRAC rekomendaciją ir į dviejuose 2017 m. vasario 22 d. ir rugpjūčio 3 d. vykusiuose ekspertų posėdžiuose išreikštas nuomones;

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

- PRAC nurodė, kad SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir bendras į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertinamas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus pavieniams preparatams, ypač tiems preparatams, kurie į tokius tyrimus neįtraukti;
- PRAC taip pat manė, kad iki šiol atlikti tyrimai turi įvairių metodinių trūkumų ir apskritai nėra aiškių ir nuoseklių įrodymų, kad būtų galima, remiantis turimais duomenimis, spręsti apie santykinės rizikos skirtumus tarp FVIII preparatų klasių. Konkrečiai SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, nurodytų registruotojų atsakymuose, nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiniu požiūriu reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių. Kadangi šie preparatai yra įvairiarūšiai, tai netrukdo su atskirais preparatais sieti didesnės inhibitorių susidarymo rizikos atliekant dabartinius ar būsimus anksčiau negydytų pacientų tyrimus;
- PRAC nurodė, kad VIII faktoriaus preparatų, skirtų hemofilija A sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, veiksmingumas ir saugumas yra nustatytas. Remdamasis turimais duomenimis PRAC nutarė, kad reikia atnaujinti FVIII preparatų charakteristikų santraukas: 4.4 skyrių reikėtų iš dalies pakeisti traukiant įspėjimą dėl pacientų stebėsenos svarbos klinikinės reikšmės dėl galimo FVIII inhibitorių susidarymo. Dėl 4.8 ir 5.1 skirsnių PRAC nurodė, kad dėl kelių FVIII preparatų juose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškios išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Į klinikinių tyrimų, kurie nėra pakankamai patikimi (pvz., dėl metodinių trūkumų), rezultatus nereikėtų atsižvelgti FVIII preparatų informaciniuose dokumentuose. PRAC rekomendavo atitinkamai pakeisti preparatų informacinius dokumentus. Be to, kadangi, sprendžiant iš tyrimų įrodymų, visiems žmonėms skirtiems FVIII preparatams yra būdinga inhibitorių susidarymo rizika (jų susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams atitinkamai vertinamas „labai dažnai“ ir „nedažnai“), PRAC rekomendavo suderinti šių preparatų informaciniuose dokumentuose pateiktą informaciją su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečiais preparato duomenimis.

Todėl PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio kraujo VIII faktoriaus, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, ir rekomendavo atitinkamai pakeisti registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.