

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 250/500/1000/2000/3000 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora (oktokogs alfa (SNN: octocog alfa)).

Cilvēka VIII koagulācijas faktors tiek ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju (rDNS) kāmjā mazuļa nieru šūnās, kas satur cilvēka VIII faktora gēnu.

- Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 250 SV ml satur aptuveni 100 SV (250 SV/2,5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).
- Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 500 SV ml satur aptuveni 200 SV (500 SV/2,5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).
- Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 1000 SV ml satur aptuveni 400 SV (1000 SV/2,5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).
- Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 2000 SV ml satur aptuveni 400 SV (2000 SV/5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).
- Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 3000 SV ml satur aptuveni 600 SV (3000 SV/5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta pēc vienpakāpes asinsreces testa, izmantojot ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes Mega standartšķīdumu, kas tiek kalibrēts starptautiskajās vienībās (SV) pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standarta.

Specifiskā Helixate NexGen aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: sauss, balts līdz viegli iedzeltens pulveris vai liofilizāts.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktora preparātiem. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa svara palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes. Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

- I. Vajadzīgais SV skaits = ķermeņa masa (kg) × vēlamais VIII faktora pieaugums (% no normāla) × 0,5
- II. Sagaidāmais VIII faktora pieaugums (% no normāla) = $\frac{2 \times \text{nozīmēto SV skaits}}{\text{ķermeņa masa (kg)}}$

Deva, ievadišanas biežums un aizstājterapijas ilgums ir jāindividualizē saskaņā ar pacienta vajadzībām (svaru, hemostatiskās funkcijas traucējumu smagumu, asiņošanas vietu un apjomu, inhibitoru klātbūtni un VIII faktora vēlamo līmeni).

Sekojošā tabula nosaka vērtības minimālajam VIII faktora līmenim asinīs. Tabulā atspoguļotajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā:

1.tabula. Norādījumi par devām asiņošanas un ķirurģiskas operācijas gadījumā

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Lietošanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi (tādi kā, intrakraniāla asiņošana, rīkles asiņošana, nopietna asiņošana no kuņģa-zarnu trakta)	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
Ķirurģiska operācija		
<i>Maza apjoma, ieskaitot zobu ekstrakciju</i>	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
<i>Lielā apjoma</i>	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	a) bolus infūzijā: atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60%(SV/dl). b) pastāvīgā infūzijā: pirmsoperācijas periodā palieliniet VIII faktora koncentrāciju ar bolus infūzijām, pēc kurām tūlīt pārejiet uz nepārtrauktu infūziju (SV/kg/h), devu pielāgojot pacienta diennakts klīrensam un vēlamajai VIII faktora koncentrācijai. Turpiniet terapiju vismaz 7 dienas.

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams lielāks daudzums, nekā aprēķināts. Īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams atbilstoši noteikt VIII faktora līmeni, lai varētu precizēt nepieciešamo devu un atkārtotu infūziju biežumu. Īpaši nopietnu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt akurātu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi (VIII faktora aktivitātes noteikšanu plazmā). Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un atjaunošanās līmeņus.

Nepārtraukta infūzija

Sākuma infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot klīrensa vērtību, kas iegūta no pirmsoperācijas medikamenta noārdīšanās līknes, vai, izmantojot vidējos rādītājus populācijā (3,0-3,5 ml/h/kg) un attiecīgi koriģējot devu pēc vajadzības.

Infūzijas ātrums (SV/kg/h) = klīrenss (ml/h/kg) × vēlamā VIII faktora koncentrācija asinīs (SV/ml).

Pastāvīgās infūzijas gadījumos, klīniskā stabilitāte ir pārbaudīta, izmantojot ambulatoros sūkņus ar PVH (polivinilhlorīda) rezervuāru. Helixate NexGen nelielā daudzumā satur palīgvielu polisorbātu-80, kas palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) atbrīvošanos no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, nozīmējot pastāvīgu infūziju.

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas ir 20 līdz 40 SV Helixate NexGen uz ķermeņa masas kilogramu ar intervālu 2 - 3 dienas.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Helixate NexGen drošība un efektivitāte ir noteikta visa vecuma bērniem. Dati tika iegūti no klīniskajiem pētījumiem, ārstējot 61 bērnu vecumā līdz 6 gadiem, un lietošanas novērojumiem visu vecumu bērniem.

Pacienti ar inhibitoriem

Jāveic novērojumi, vai pacientiem neveidojas VIII faktora inhibitori. Ja netiek sasniegts prognozējamais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā, vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitoru iespējamo klātbūtni. Ja inhibitora līmenis ir zemāks nekā 10 Betesda vienības (BV) uz ml, papildus rekombinantā VIII koagulācijas faktora nozīmēšana var neitralizēt inhibitoru un pieļaut turpmāku, klīniski efektīvu terapiju ar Helixate NexGen. Tomēr, ja ir izveidojušies inhibitori, nepieciešamās devas var būt mainīgas un tās ir jāpielāgo saskaņā ar klīnisko reakciju un VIII faktora aktivitāti plazmā. Pacientiem, kuriem inhibitora titrs pārsniedz 10 BV vai kuriem ir izteikta sekundārā imūnās sistēmas reakcija, ir jāapsver (aktivēta) protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā aktivētā VII faktora (rFVIIa) preparātu lietošana. Šāda ārstēšana ir jāvada ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu aprūpē.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Helixate NexGen ir jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 līdz 5 minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Nepārtraukta infūzija

Helixate NexGen var ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu ir jāaprēķina, balstoties uz klīrensu un vēlamo VIII faktora koncentrāciju.

Piemērs. 75 kg smagam pacientam ar klīrensu 3 ml/h/kg, lai sasniegtu 100% VIII faktora līmeni plazmā, sākuma infūzijas ātrums ir 3 SV/ h/kg. Lai aprēķinātu infūzijas ātrumu mililitros/stundā, reizina devu (SV/ h/kg) ar pacienta masu (kg) un daļa ar šķīduma koncentrāciju (SV/ml).

2.tabula Infūzijas ātruma aprēķināšanas piemērs nepārtrauktai infūzijai pēc sākotnējas *bolus* injekcijas

	Vēlamā VIII faktora koncentrācija plazmā	Infūzijas ātrums (SV/kg/h)	Infūzijas ātrums pacientam, kura masa ir 75 kg (ml/h)		
Klīrenss 3 ml/kg/h			rFVIII šķīduma koncentrācija 100 SV/ml 200 SV/ml 400 SV/ml		
	100 % (1 SV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 SV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 SV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Paātrināta klīrensa gadījumos masīvas asiņošanas dēļ vai plašas ķirurģiskas operācijas radīta masīva audu bojājuma dēļ ir nepieciešams lielāks infūzijas ātrums.

Pēc nepārtrauktas infūzijas pirmajām 24 h katru dienu jāpārreķina klīrenss, izmantojot līdzsvara stāvokļa vienādojumu ar noteikto VIII faktora koncentrāciju, un infūzijas ātrums, izmantojot šādu formulu:

klīrenss = infūzijas ātrums/VIII faktora koncentrācija plazmā.

Nepārtrauktas infūzijas laikā infūzijas maisi jāmaina reizi 24 stundās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alerģiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutība

Lietojot Helixate NexGen, iespējamās alerģiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnus, kā arī cilvēka proteīnus, kas atšķiras no VIII faktora (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakciju agrīnie simptomi ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas uz citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. , slimniekiem, kas iepriekš ārstēti vairāk nekā 100 dienas un kuriem ir iepriekšēja inhibitoru attīstības vēsture. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā

Nepārtraukta infūzija

Klīniskā pētījumā par ilgstošu infūziju nozīmēšanu pēc ķirurģiskas operācijas, lai novērstu tromboflebīta attīstību, infūzijas vietā tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Nātrija saturs

Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var veicināt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē un jāuzrauga sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par Helixate NexGen mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Helixate NexGen.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par Helixate NexGen lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā nav pieejami. Tādēļ Helixate NexGen grūtniecības un zīdīšanas periodā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Helixate NexGen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Lietojot rekombinantā VIII faktora produktus, var novērot paaugstinātas jutības vai alerģiskās reakcijas (kas var izpausties ar angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un dzeļšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļiem, pietvīkumu, ģeneralizētiem nātrene izsitumiem, galvassāpēm, rīksteni, hipotensiju, letargiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, tūpšanu, vemšanu, sēkšanu) un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). It īpaši ar ādu saistītas reakcijas var attīstīties bieži, tomēr to progresēšana līdz smagai anafilaksei (tai skaitā šokam) notiek reti.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp Helixate NexGen, var veidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis).

Biežuma iedalījums ir sekojošais: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Blakusparādību biežums

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti / nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana (IeNP)*		VIII faktora nomākšana (IeĀP)*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija infūzijas vietā		Ar infūziju saistīta febrila reakcija (pireksija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Ar ādu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas (nieze, nātrene un izsitumi)		Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiska reakcija, slikta dūša, asinsspiediena pārrašanās un reibonis)	
Nervu sistēmas traucējumi					Disgeizija

* biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju

IeNP = iepriekš neārstēti pacienti

IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti

Pediatriskā populācija

Izņemot inhibitoru veidošanos, bērniem paredzamais blakusparādību biežums, veids un smagums neatšķiras no citām populāciju grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02B D02.

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvēršas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) mērīšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšanas metode *in vitro*. Pie visa veida asiņošanas aPTT ir palielināts. Pēc Helixate NexGen lietošanas, aPTT normalizēšanās pakāpe un ilgums ir līdzīgs tam, kāds tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem A hemofilijas pacientiem, kuriem tika veikta plaša operācija, konstatēja, ka Helixate NexGen var izmantot nepārtrauktas infūzijas veidā operācijas gadījumā (pirms operācijas, operācijas laikā un pēc operācijas). Šajā pētījumā, lai no ārstu tromboflebīta attīstību infūzijas vietā, tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Paaugstināta jutība

Pētījumu laikā, nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgs antivielu daudzums pret preparātā nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm). Tomēr, atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, preparātā nelielā daudzumā (zīmes) esošajiem peles un kāmjā proteīniem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Imūnās tolerances indukcija (ITI)

A hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies inhibitori pret VIII faktoru, tika apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju. 40 pacientiem tika veikta retrospektīva analīze, bet 39 pacienti tika iekļauti prospektīvā, pētnieka ierosinātā klīniskā pētījumā. Dati liecina, ka imūnās tolerances indukcijai tika izmantots Helixate NexGen. Pacientiem kuriem tika sasniegta imūnā tolerance, atkal varēja izmantot Helixate NexGen asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai, un pacienti varēja turpināt profilaktisko terapiju uzturošās terapijas veidā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Līdz šim ārstētiem pacientiem, visu reģistrēto VIII faktora atjaunošanās datu *in vivo* izvērtēšana uzrādīja caurmēra pieaugumu par 2% uz Helixate NexGen, kas attiecināta uz ķermeņa svara kilogramu. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tiek uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru.

Sadalījums un eliminācija

Pēc Helixate NexGen lietošanas VIII faktora aktivitāte mazinās, tam noārdoties divfāzu eksponenciālas līknes veidā ar aptuveni 15 stundu ilgu vidējo pēdējās fāzes eliminācijas pusperiodu.

Par cik no plazmas izdalīta VIII faktora vidējais pēdējās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas, abi šie rādītāji ir līdzīgi. Citi Helixate NexGen farmakokinētiskie parametri bolus infūzijām ir: vidējais saglabāšanās laiks [VSL (0 – 48)]: apm. 22 stundas, klīrenss: apm. 160 ml/stundā. Vidējais pamata klīrenss 14 pacientiem pēc lielas ķirurģiskas operācijas ilgstošas infūzijas gadījumā ir 188 ml/h, kas atbilst 3,0 ml/kg/h (robežās 1,6-4,6 ml/kg/h).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Veicot Helixate NexGen pārbaudes ar laboratorijas dzīvniekiem (peles, žurkas, truši un suņi), pat devas, kas vairākkārtīgi pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (attiecinātas pret ķermeņa svaru), neuzrādīja jebkādu akūtu vai subakūtu toksisku efektus.

Sakarā ar visu sugu zīdītājdzīvnieku imūnās sistēmas reakciju pret svešām olbaltumvielām nav veiktas speciālas pārbaudes, tādas kā reproduktīvās toksicitātes, hroniskās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumi, ar octocog alfa atkārtotām devām.

Nav veiktas Helixate NexGen mutagēnā potenciāla pārbaudes, jo veicot pētījumus, gan *in vitro*, gan *in vivo*, ar preparātu, kas ir Helixate NexGen priekštecis, mutagēnais potenciāls nav konstatēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns
Nātrija hlorīds
Kalcija hlorīds
Histidīns
Polisorbāts 80
Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās). Nepieciešams lietot tikai iepakojumā ietilpstošos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties. Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

In vitro pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas pēc atšķaidīšanas 30°C temperatūrā nepārtrauktai infūzijai paredzētajos PVH maisos. *In vitro* pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 3 stundas pēc sagatavošanas.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas perioda laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Helixate NexGen iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 6 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- papildus iepakojumu ar:
 - 1 filtrējošo pārvades palīgierīci 20/20
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 vienreizējas lietošanas šļirci pa 5,0 ml
 - 2 spirtā samitrinātus, vienreizējas lietošanas tamponus

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Helixate NexGen.

Sagatvotās zāles ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums.

Helixate NexGen pulveris jāsatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (2,5 ml (250 SV, 500 SV un 1000 SV) vai pa 5,0 ml (2000 SV un 3000 SV) ūdens injekcijām), izmantojot iepakojumā ietilpstošo Mix2Vial sterilo filtrējošo pārvades palīgierīci. Infūzijai zāles jāsatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu. Lēnām veiciet ar flakona rotējošas kustības, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Pirms tāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Helixate NexGen, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums caur Mix2Vial filtrējošo pārvades palīgierīci tiek ievilkts sterilā vienreizējās lietošanas šļircē (abas ir pievienotas iesaiņojumam). Helixate NexGen jāsatavo un jāievada ar komponentiem, kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000.gada 04. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 06. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRAŠĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOSANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTI

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Helixate NexGen 250 SV satur (250 SV / 2,5 ml) = 100 SV ml oktokoga alfa pēc šķīduma pagatavošanas.
Helixate NexGen 500 SV satur (500 SV / 2,5 ml) = 200 SV ml oktokoga alfa pēc šķīduma pagatavošanas.
Helixate NexGen 1000 SV satur (1000 SV / 2,5 ml) = 400 SV ml oktokoga alfa pēc šķīduma pagatavošanas.
Helixate NexGen 2000 SV satur (2000 SV / 5 ml) = 400 SV ml oktokoga alfa pēc šķīduma pagatavošanas.
Helixate NexGen 3000 SV satur (3000 SV / 5 ml) = 600 SV ml oktokoga alfa pēc šķīduma pagatavošanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, nātrija hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām.
1 flakons ar 5,0 ml ūdens injekcijām.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Helixate NexGen 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 100 SV/ml).
500 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 200 SV/ml).
1000 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).
2000 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).
3000 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 600 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR 2,5 ml vai 5,0 ml ŪDENS INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Helixate NexGen šķīdināšanai, skatīt lietošanas instrukciju. Izlietot visu tilpumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml [250/500/1000 SV šķīdināšanai]

5 ml [2000/3000 SV šķīdināšanai]

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Helixate NexGen 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

octocog alfa

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Helixate NexGen un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen lietošanas
3. Kā lietot Helixate NexGen
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Helixate NexGen
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Helixate NexGen un kādam nolūkam tās lieto

Helixate NexGen satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru (oktokogs alfa).

Helixate NexGen lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šīs zāles nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Flakons satur sausu, baltu līdz viegli iedzeltenu pulveri vai drupanu vielu, kā arī ūdeni injekcijām, kas jālieto, lai tajā šķīdinātu flakona saturu.

2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen lietošanas

Nelietojiet Helixate NexGen šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. sadaļā un 2. sadaļas beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Ja Jūs par to neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Helixate NexGen 250 SV lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot Helixate NexGen, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- ja Jums rodas spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis, slikta dūša vai vārguma sajūta vai ievērojot, ka pieceloties Jums sāk reibt galva, var gadīties, ka Jums sākas pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

(saukta par anafilaktisko reakciju) pret šīm zālēm. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc preparāta lietošana** un jākonsultējas ar ārstu;

- ja Jūs lietojat parasto šo zāļu devu, bet netiek panākta asiņošanas apturēšana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar Helixate NexGen, nekavējoties paziņojiet ārstam.
- ja Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori un Jūs nomainiet VIII faktoru saturošos preparātus, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti.
- Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.
- Ja Helixate NexGen ievadīšanai jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI). Jums var būt ar CVPI saistītu komplikāciju risks, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Jūsu ārsts var veikt testus lai pārliecinātos par to, ka Jūsu pašreizējā šo zāļu deva nodrošina pietiekamu VIII faktora līmeni.

Citas zāles un Helixate NexGen

Nav zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, bet, neskatoties uz to, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Bērni un pusaudži

Uzskaitītie brīdinājumi un ieteikumi attiecināmi uz visu vecumu pacientiem, pieaugušajiem un bērniem.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Dati par fertilitāti vai Helixate NexGen 250 SV lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pieejami. Tādēļ, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Maz iespējams, ka Helixate NexGen varētu ietekmēt vīriešu un sieviešu dzimuma pacientu fertilitāti, jo aktīvā viela ir dabīgi sastopama organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Helixate NexGen satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā flakonā, un tāpēc ir uzskatāmas par „nātriju nesaturošām”.

Dokumentēšana

Ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru.

3. Kā lietot Helixate NexGen

Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai

Asiņošanas ārstēšana

Jūsu ārsts aprēķinās šo zāļu devu un tā lietošanas biežumu, lai sasniegtu nepieciešamo VIII faktora aktivitātes līmeni asinīs. Ārstam ievadāmais šo zāļu daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpielāgo Jūsu vajadzībām. Ārstēšanai nepieciešamais Helixate NexGen daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā:

- Jūsu svars,
- hemofilijas smaguma pakāpe,
- asiņošanas vieta un nopietnība,
- no tā, vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums,
- nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Helixate NexGen, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāievada reizi 2 līdz 3 dienās. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Helixate NexGen var lietot visu vecumu bērniem.

Ja asiņošanu nav iespējams apturēt

Ja neizdodas sasniegt prognozējamo VIII faktora aktivitātes līmeni plazmā, vai, ja lietojot acīmredzami pietiekamu devu, neizdodas novērst asiņošanu, iespējams, Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori. Tas jāpārbauda pieredzējušam ārstam.

Ja Jums liekas ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku šo zāļu daudzumu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu papildu preparātu nozīmēšanu, kā VIIa faktora koncentrāts vai (aktivēts) protrombīna kompleksa koncentrāts.

Šāda ārstēšana ir jāveic ārstiem ar pieredzi A hemofilijas pacientu aprūpē. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanas šādos gadījumos.

Nepalieliniet savu šo zāļu devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti aizstājterapija ar Helixate NexGen ir ārstēšana, kas ilgst visu mūžu.

Kā Helixate NexGen tiek lietots

Šīs zāles ir jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 līdz 5 minūšu laikā atkarībā no kopējā tilpuma un Jūsu panesības pakāpi, un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.

Kā Helixate NexGen tiek sagatavots lietošanai

Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošās medicīniskās ierīces. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. **Filtrēšana** tiek veikta ar Mix2Vial adapteri.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Nelietojiet šķīdumus, kas satur redzamas daļiņas vai ir duļķaini. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet **detalizētajiem norādījumiem par šķīdināšanu un lietošanu šīs instrukcijas beigās.**

Ja esat lietojis Helixate NexGen vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII reces faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Helixate NexGen vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Helixate NexGen

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot preparātu ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vēlaties pārtraukt lietot Helixate NexGen

Nepārtrauciet Helixate NexGen lietošanu pirms konsultēties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kam arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **paaugstinātas jutības reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (reti sastopama blakusparādība).

Ja sākas alerģiska vai anafilaktiska reakcija, injekcija/infūzija **jāpārtrauc nekavējoties. Lūdzu, nekavējoties konsultēties ar savu ārstu.**

Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2.punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), risks ir retāk sastopams (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tas notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Citas iespējamās blakusparādības:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 lietotājiem):

- izsitumi/niezoši izsitumi;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums).

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem):

- paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija (kas var izpausties ar nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, angioneirotisko tūsku, drebuļiem, pietvīkumu, galvassāpēm, letargiju, sēkšanu vai elpošanas grūtībām, nemieru, tahikardiju, tirpšanu vai anafilaktisko šoku, piemēram, spiedošu sajūtu krūškurvī/vispārēju sajūtu, ka esat nevesels, reiboni un sliktu dūšu, kā arī nedaudz pazeminātu asinsspiedienu, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku);
- drudzis.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- disgeizija (izmainīta garšas sajūta)

Ja injekcijas/infūzijas laikā Jūs novērojat jebkuru no sekojošajiem simptomiem:

- spiedoša sajūta krūškurvī/vispārēja sajūta, ka esat nevesels
- reibonis
- mērena hipotensija (nedaudz pazemināts asinsspiediens, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku)
- slikta dūša

tas var būt agrīns brīdinājums par paaugstinātu jutību un anafilaktiskām reakcijām.

Ja parādās alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, preparāta injekcija/infūzija **nekavējoties jāpārtrauc. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīnisko pētījumu laikā nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgi antivielu daudzumi pret preparātā esošajiem nelielā daudzumā (zīmēm) peles un kāmjā proteīniem. Atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Helixate NexGen

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma, šīs zāles var uzglabāt ārējā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā šo zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavoto šķīdumu jāizlieto 3 stundu laikā. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Helixate NexGen 250 SV satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa), kas ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju. Katrs Helixate NexGen flakons satur 250, 500, 1000, 2000 vai 3000 SV oktokoga alfa.

Citas sastāvdaļas ir glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80 un saharoze (*skatīt 2. sadaļas beigās*).

Šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

Helixate NexGen ārējais izskats un iepakojums

Helixate NexGen ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Sagatavošanai un lietošanai domātās medicīniskās palīgierīces tiek pievienotas katram šo zāļu iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

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)8-54-96670

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)1-89101-2463

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

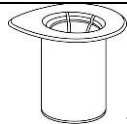
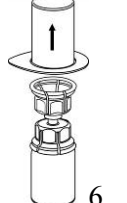
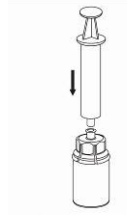
CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Detalizēti norādījumi par Helixate NexGen šķīdināšanu un lietošanu, izmantojot Mix2Vial adapteri:

1.	Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.	
2.	Turot rokās, sasildiet gan neatvērto flakonu, gan šļirci līdz pietiekamai temperatūrai (nepārsniedzot 37 °C).	
3.	Nodrošiniet, lai zāļu un šķīdinātāja vāciņi ir noņemti un aizbāžņi apstrādāti ar antiseptisku šķīdumu un nožuvuši, pirms tiek atvērts Mix2Vial iepakojums.	
4.	Atveriet Mix2Vial iepakojumu, noplēšot vāciņu. Neizņemiet Mix2Vial no blistera iepakojuma!	
5.	Novietojiet flakonu ar šķīdinātāju uz līdzenas, tīras virsmas un turiet flakonu cieši. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blistera iepakojumu un spiediet spaili, kas atrodas zilās krāsas adaptera galā, tieši uz leju , cauri flakona ar šķīdinātāju aizbāžnim.	
6.	Rūpīgi noņemiet blistera iepakojumu no Mix2Vial komplekta, turot to aiz malas un velkot vertikāli uz augšu. Pārliecinieties, ka pavelkat nost tikai blistera iepakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.	
7.	Novietojiet flakonu ar zālēm uz līdzenas un stablas virsmas. Apgrīziet flakonu ar šķīdinātāju kopā ar piestiprināto Mix2Vial komplektu un spiediet spaili, kas atrodas caurspīdīgā adaptera galā, tieši uz leju , cauri flakona ar zālēm aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūdis flakonā ar zālēm.	
8.	Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplekta zāļu pusi un ar otru roku satveriet šķīdinātāja pusi, un uzmanīgi atskrūvējiet komplektu pretēji pulksteņrādītāja virzienam, lai tas sadalās divās daļās. Izmetiet flakonu ar šķīdinātāju, kam pievienots zilais Mix2Vial adapteris.	
9.	Uzmanīgi pagroziet flakonu ar zālēm, kam pievienots caurspīdīgais adapteris, kamēr viela pilnībā izšķīst. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains.	
10.	Ievelciet gaisu tukšā, sterilā šļircē. Flakonam ar zālēm atrodoties stāvus stāvoklī, pievienojiet šļirci Mix2Vial Luer Lock savienojumam, skrūvējot pulksteņa rādītāja kustības virzienā. Injicējiet gaisu flakonā ar zālēm.	

11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet visu savienoto sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēnām velkot virzuli.	
12. Kad šķīdums ievilkts šļircē, cieši turiet šļirces cilindru (šļirces virzulis joprojām ir uz leju) un atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces, atskrūvējot pretēji pulksteņrādītāja virzienam. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss.	
13. Uzlieciet žņaugu.	
14. Izvēlieties injekcijas vietu un dezinficējiet to.	
15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.	
16. Ļaujiet asinīm ieplūst atpakaļ venopunkcijas komplekta atvērtajā galā un tad pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Neļaujiet asinīm iekļūt šļircē.	
17. Noņemiet žņaugu.	
18. Ievadiet šķīdumu intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, pamatojoties uz pacienta panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml/min.	
19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, lietojiet jaunu šļirci ar produktu, kas sagatavots ievadīšanai pēc iepriekš aprakstītās metodes.	
20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju.	

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Iedzimtas hemofilijas ārstēšana pašlaik balstās uz profilaktisku vai pēc vajadzības veiktu aizstāšanas terapiju ar koagulācijas VIII faktoru (FVIII). FVIII aizstāšanas terapiju kopumā var iedalīt divās lielās zāļu klasēs: no plazmas atvasinātie (pdFVIII) un rekombinantie (rFVIII) FVIII preparāti. Lietošanai Eiropas Savienībā ir apstiprināts plašs pdFVIII un rFVIII zāļu sortiments.

FVIII terapijas galvenā komplikācija ir IgG aloantivielu (inhibitoru) veidošanās, kas neitralizē FVIII aktivitāti, kā rezultātā zūd asiņošanas kontrole. Lai ārstētu pacientus, kuriem ir izveidojušies inhibitori, ir nepieciešama individuāla ārstēšanas pieeja, un viņiem var būt rezistence pret ārstēšanu.

Inhibitoru veidošanos var izraisīt gan ārstēšana ar pdFVIII, gan ar rFVIII (pārbaudīts ar *Bethesda* analīzes Neimegenas metodi un izteikts kā $\geq 0,6$ *Bethesda* vienības (BU) "zema titra" inhibitoram un > 5 BU "augsta titra" inhibitoram).

Hemofilijas A ārstēšanai lietojot FVIII zāles, inhibitori galvenokārt veidojas iepriekš neārstētiem pacientiem vai minimāli ārstētiem pacientiem, kuriem vēl noris pirmās 50 terapijas dienas (TD). Iepriekš ārstētiem pacientiem inhibitoru veidošanās iespējamība ir zemāka.

Zināmos inhibitoru veidošanās riska faktorus var iedalīt divās grupās: ar pacientu saistītie faktori un ar ārstēšanu saistītie faktori.

- Ar pacientu saistītiem riska faktoriem saprot F8 gēna mutācijas tipu, hemofilijas smaguma pakāpi, etnisko izcelsmi, inhibitoru veidošanās vēsturi ģimenē un, iespējams, arī HLA-DR (cilvēka leukocītu antigēna, kas saistīts ar D antigēnu) uzbuvi.
- Ar ārstēšanu saistītie faktori ir terapijas intensitāte, terapijas dienu (TD) skaits, ārstēšana pēc vajadzības, kas rada lielāku risku nekā profilaktiskā ārstēšana, īpaši tad, ja ir tādi bīstamības signāli kā trauma vai ķirurģiskā operācija, un neliels vecums pirmās terapijas laikā, kas arī rada lielāku risku.

Joprojām nav noskaidrots, vai pastāv nozīmīgas inhibitoru veidošanās riska atšķirības starp dažādiem FVIII aizstāšanas preparātu veidiem. Ir bioloģiski ticams, ka pastāv atšķirības starp dažādām zālēm katrā FVIII klasē, un līdz ar to var atšķirties risks, ko rada konkrētas zāles. pdFVIII klasē ietilpst zāles ar fon Villebrānca faktoru (VWF) un bez tā, un dažādām VWF saturošām zālēm ir atšķirīgs VWF līmenis. Dažos eksperimentālos pētījumos ir izteikts pieņēmums, ka VWF pasargā FVIII epitopus, neļaujot šūnām ar antigēniem tos atpazīt un tādējādi samazinot imūngenicitāti, bet šis pieņēmums joprojām ir tikai teorētisks. rFVIII nesatur VWF, bet rFVIII klase ir izteikti heterogēna, pierādot tāpēc, ka atšķiras dažādu zāļu ražošanas process un pēdējo 20 gadu laikā dažādi ražotāji ir saražojuši plašu zāļu sortimentu. Atšķirības ražošanas procesā (tostarp atšķirīgas šūnu rindas, ko izmanto rFVIII zāļu inženierijā) teorētiski var izraisīt imūngenicitātes atšķirības.

Žurnālā *New England Journal of Medicine*¹ 2016. gada maijā publicēja atvērta tipa, randomizētu kontrolētu pētījumu, kura mērķis bija noskaidrot inhibitoru sastopamību divām zāļu klasēm (pdFVIII un rFVIII zālēm). Šo pētījumu, kas zināms kā *SIPPET* pētījums ("Apsekojums par inhibitoriem maziem bērniem, kuri ārstēti ar plazmas preparātiem"), veica, lai novērtētu inhibitoru veidošanās relatīvo risku ar pdFVIII ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar rFVIII. Konstatēts, ka pacientiem, kuri ārstēti ar rFVIII zālēm, visu inhibitoru sastopamība bija par 87 % augstāka nekā pacientiem, kuri ārstēti ar pdFVIII zālēm (kas saturēja VWF) (risku koeficients 1,87; 95 % TI, 1,17–2,96).

Paula Ērliha institūts (*Paul-Ehrlich-Institut*) Vācijā 2016. gada 6. jūlijā ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem,

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)

un lūdza PRAC izvērtēt SIPPET pētījuma rezultātu potenciālo ietekmi uz attiecīgo FVIII zāļu reģistrācijas apliecībām, kā arī izdot ieteikumu par to, vai šīs reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt uz laiku vai anulēt un vai ir jāveic kādi riska mazināšanas pasākumi. Pārvērtēšanas procedūrā uzmanība tiek vērsta uz inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem.

Atsaucoties uz neseno SIPPET pētījuma publikāciju, reģistrācijas apliecību īpašniekiem prasīja izvērtēt, kā šī pētījuma rezultāti un citi attiecināmie drošuma dati par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem varētu potenciāli ietekmēt attiecīgo FVIII zāļu reģistrācijas apliecības, kā arī apsvērt riska mazināšanas pasākumus.

Arī SIPPET pētījuma vadošos autorus aicināja atbildēt uz vairākiem jautājumiem par pētījuma metodēm un iegūtajiem rezultātiem, kā arī uzstāties ar secinājumiem PRAC plenārsēdē 2017. gada februārī. Informāciju, kuru SIPPET pētījuma vadošie autori iesniedza pārvērtēšanas procedūras ietvaros, PRAC arī ņēma vērā savu secinājumu izstrādē.

Klīniskā diskusija

Publicētie novērošanas pētījumi

Reģistrācijas apliecību īpašnieki savās atbildēs atsaucās uz vairākiem publicētiem novērošanas pētījumiem (tostarp CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), kuru mērķis bija izvērtēt inhibitoru veidošanās diferenciālo risku pdFVIII un rFVIII zāļu klasei, kā arī inhibitoru veidošanās diferenciālo risku dažādām rFVIII klases zālēm.

Šajos pētījumos ir gūti atšķirīgi rezultāti, un to kvalitāti ietekmē novērošanas pētījumiem raksturīgie ierobežojumi, jo īpaši iespējamā neobjektivitāte atlases procesā. Inhibitoru veidošanās riskam ir daudz faktoru (papildus iespējamam riskam, kas varētu būt saistīts ar konkrētām zālēm), un šādos pētījumos ne vienmēr ir iespējams apkopot informāciju par attiecīgajiem kovariātiem, kā arī attiecīgi pielāgot analīzes. Blakusfaktoru sajaukšanās nenovēršami rada nozīmīgas neskaidrības. Turklāt laika gaitā ir mainījies atsevišķu zāļu ražošanas process, kā arī ārstēšanas režīms dažādos pētījumu centros, tāpēc ne vienmēr ir iespējams dažādas zāles salīdzināt "viens pret vienu". Šie faktori sarežģī šādu pētījumu kontroli un to rezultātu interpretēšanu.

CANAL pētījumā² netika gūti pierādījumi atšķirībām starp zāļu klasēm, tostarp pdFVIII zālēm ar augstu fon Villebrandta faktora saturu; "klīniski būtiskiem" inhibitoriem pielāgotais riska koeficients bija 0,7 (95 % TI, 0,4–1,1), un augsta titra inhibitoriem (≥ 5 BU) tas bija 0,8 (95 % TI, 0,4–1,3).

Arī RODIN/Pednet pētījumā³ netika gūti pierādījumi inhibitoru riska atšķirībām starp zāļu klasēm, visas pdFVIII zāles salīdzinot ar visām rFVIII zālēm. "Klīniski būtiskiem" inhibitoriem pielāgotais riska koeficients bija 0,96 (95 % TI, 0,62–1,49), un augsta titra inhibitoriem (≥ 5 BU/ml) tas bija 0,95 (95 % TI, 0,56–1,61). Taču pētījumā guva pierādījumu, ka 2. paaudzes rFVIII alfa-oktokogs (Kogenate FS/Helixate NexGen) izraisa augstāku inhibitoru risku (visu un augsta titra inhibitoru) nekā 3. paaudzes rFVIII alfa-oktokogs (pierādījumi balstīti tikai uz datiem par Advate).

Līdzīgi kā RODIN/Pednet pētījumā, arī UKHCDO pētījumā konstatēja, ka Kogenate FS/Helixate NexGen (2. paaudzes rFVIII) izraisa nozīmīgi augstāku inhibitoru risku (visu un augsta titra inhibitoru) nekā Advate (3. paaudzes rFVIII). Tomēr šis risks kļuva nenoizīmīgs, kad tika izslēgti Apvienotās Karalistes pacienti (kuri piedalījās arī RODIN/Pednet pētījumā). Bija arī pierādījumi, ka Refacto AF (cits 3. paaudzes rFVIII) izraisa augstāku risku nekā Advate, bet tikai attiecībā uz visu inhibitoru veidošanos. Tāpat kā UKHCDO pētījumā, arī FranceCoag pētījumā nevienām rFVIII zālēm

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>

nekonstatēja statistiski nozīmīgāku risku salīdzinājumā ar *Advate*, kad no pētījuma izslēdza Francijas pacientus (kuri piedalījās arī *RODIN/Pednet* pētījumā).

Pirms šīs pārvērtēšanas procedūras tika norādīts, ka *PRAC* jau ir izvērtējusi pētījumu *RODIN/Pednet*, *UKHCDO* un *FranceCoag* ietekmi uz FVIII zāļu reģistrācijas apliecībām Eiropas Savienībā. *PRAC* 2013. gadā secināja, ka *RODIN/Pednet* pētījuma rezultāti nav pietiekami pārliecinoši, lai pamatotu secinājumu, ka *Kogenate FS/Helixate NexGen* ir saistīts ar augstāku VIII faktora inhibitoru veidošanās risku nekā citas zāles. *PRAC* 2016. gadā izvērtēja rezultātus metaanalīzei par trim pētījumiem (pētījumi *RODIN/Pednet*, *UKHCDO* un *FranceCoag*) un atkal secināja, ka pašreizējie pierādījumi neapstiprina, ka iepriekš neārstētiem pacientiem *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* ir saistītas ar augstāku VIII faktora inhibitoru risku nekā citi rekombinētie VIII faktora preparāti.

Reģistrācijas apliecību īpašnieku sponsorētie pētījumi

Reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza analīzi par zema un augsta titra inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu hemofiliju A (FVIII <1 %) no visiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem, kas veikti ar to ražotajām zālēm, kā arī kritisku diskusiju par šo pētījumu ierobežojumiem.

Dati ir iegūti no ļoti plaša daudzveidīgu pētījumu klāsta, kas veikti ar dažādām zālēm ilgākā laika periodā. Daudzi no šiem pētījumiem bija nelieli un nebija īpaši veidoti ar nolūku izvērtēt inhibitoru risku iepriekš neārstētiem pacientiem ar hemofiliju A. Tie galvenokārt bija vienas grupas pētījumi un nenodrošināja datus salīdzinošās analīzes veikšanai (starp pdFVIII un rFVIII klasēm vai rFVIII klases ietvaros). Taču no šiem pētījumiem izrietošās vispārējās atziņas par konkrētu zāļu inhibitoru veidošanās rādītājiem kopumā atbilst rezultātiem no lielām novērošanas pētījumiem.

Lielākos un nozīmīgākos pētījumos par pdFVIII zālēm novērotie inhibitoru rādītāji (bieži vien nav norādīts, vai runa ir par augsta vai zema titra inhibitoriem) svārstījās no 3,5–33 % līdz maksimāli apmēram 10–25 %. Tomēr daudzos gadījumos bija sniegta tikai minimāla informācija par izmantotajām metodēm, pētītajām pacientu populācijām un inhibitoru veidu, tāpēc šo informāciju nevarēja izvērtēt saistībā jaunākiem publicētajiem datiem. Par lielāko daļu rFVIII zāļu ir pieejama jaunāka un aktuālāka informācija no klīniskajiem pētījumiem ar iepriekš neārstētiem pacientiem. Šajos pētījumos inhibitoru rādītāji ir diapazonā no 15 līdz 38 % attiecībā uz visiem inhibitoriem un no 9 līdz 22,6 % attiecībā uz augsta titra inhibitoriem, proti, atbilst biežuma kategorijai "ļoti bieži".

PRAC arī izvērtēja vēl noteikto klīnisko pētījumu starpposma rezultātus, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki *CSL* (CRD019_5001) un *Bayer* (*Leopold KIDS*, 13400, B daļa).

Turklāt *PRAC* izskatīja klīniskos pētījumus un zinātnisko literatūru par *de novo* inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem. Analīzē pierādīja, ka iepriekš ārstētiem pacientiem inhibitori veidojas daudz retāk nekā iepriekš neārstētiem pacientiem. Pieejamie dati liecināja, ka daudzos pētījumos, tostarp *EUHASS* (Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēma) reģistra pētījumā (*Iorio A*, 2017⁴; *Fischer K*, 2015⁵), biežumu var klasificēt kategorijā "reti".

⁴ [Iorio A](#), [Barbara AM](#), [Makris M](#), [Fischer K](#), [Castaman G](#), [Catarino C](#), [Gilman E](#), [Kavakli K](#), [Lambert T](#), [Lassila R](#), [Lissitchkov T](#), [Mausser-Bunschoten E](#), [Mingot-Castellano ME](#), [Ozdemir N](#), [Pabinger I](#), [Parra R](#), [Pasi J](#), [Peerlinck K](#), [Rauch A](#), [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.

SIPPET pētījums

SIPPET pētījuma bija atvērta tipa, randomizēts, vairāku centru, vairāku valstu pētījums, kurā aplūkota neitralizējošo aloantivielu sastopamība pacientiem ar smagu iedzimtu hemofiliju A (FVIII koncentrācija plazmā $< 1 \%$), lietojot pdFVIII vai rFVIII koncentrātu. Pētījums notika 42 pētījuma centros, un tajā tika iekļauti kritērijiem atbilstoši pacienti (< 6 gadus veci, vīriešu dzimuma, ar smagu hemofiliju A, iepriekš neārstēti ar FVIII koncentrāta preparātiem vai saņēmuši tikai minimālu ārstēšanu ar asins komponentu preparātiem). Pētījumā vērtētais primārais un sekundārais mērķa kritērijs bija attiecīgi visu inhibitoru sastopamība ($\geq 0,4$ BU/ml) un augsta titra inhibitoru sastopamība (≥ 5 BU/ml).

Inhibitori bija izveidojušies 76 pacientiem, un 50 pacientiem bija augsta titra inhibitori (≥ 5 BU). Inhibitori bija izveidojušies 29 no 125 pacientiem, kuri tika ārstēti ar pdFVIII (20 pacientiem bija augsta titra inhibitori), un 47 no 126 pacientiem, kuri tika ārstēti ar rFVIII (30 pacientiem bija augsta titra inhibitori). Kopējais visu inhibitoru sastopamības rādītājs bija 26,8 % (95 % ticamības intervāls (TI), 18,4–35,2), lietojot pdFVIII, un 44,5 % (95 % TI, 34,7–54,3), lietojot rFVIII; kopējais augsta titra inhibitoru sastopamības rādītājs bija attiecīgi 18,6 % (95 % TI, 11,2–26,0) un 28,4 % (95 % TI, 19,6–37,2). Izmantojot Cox regresijas modeļus primārā mērķa kritērija izvērtēšanai attiecībā uz visiem inhibitoriem, noskaidroja, ka, lietojot rFVIII, inhibitoru sastopamība ir par 87 % augstāka nekā ar pdFVIII (risks koeficients, 1,87; 95 % TI, 1,17–2,96). Šo saistību konsekvēnti novēroja analizē ar daudziem mainīgajiem lielumiem. Augsta titra inhibitoru risks koeficients bija 1,69 (95 % TI, 0,96–2,98).

Ad hoc ekspertu grupas sanāksme

PRAC ņēma vērā arī *ad hoc* sanāksmē ekspertu paustos ieteikumus. Ekspertu grupa uzskatīja, ka ir ņemti vērā attiecināmie pieejamo datu avoti. Ekspertu grupa norādīja, ka ir nepieciešami papildu dati, lai noskaidrotu, vai pastāv klīniski būtiskas atšķirības inhibitoru veidošanās biežumā starp dažādām VIII faktora zālēm, un ka datus par katrām zālēm principā vajadzētu apkopot atsevišķi, jo ir sarežģīti vispārināt imūngenitātes pakāpi starp zāļu klasēm (t. i., rekombinantus preparātus salīdzināt ar plazmas atvasinājumiem).

Eksperti arī piekrita, ka dažādu zāļu imūngenitātes pakāpe kopumā bija atbilstoši aprakstīta, zāļu aprakstos veicot PRAC ierosinātos ieteikumus, kuros uzsvērts inhibitoru veidošanās klīniskais būtiskums (jo īpaši salīdzinājums starp zema un augsta titra inhibitoriem), kā arī biežuma kategoriju mainot uz "ļoti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un uz "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem. Eksperti arī norādīja, ka ir nepieciešami pētījumi, lai papildus raksturotu VII faktora zāļu imūnogēnās īpašības (piemēram, mehāniski, novērošanas pētījumi).

Diskusija

PRAC uzskatīja, ka SIPPET pētījumam kā prospektīvam, randomizētam pētījumam nepiemīt daudzi plānojuma noteiktie ierobežojumi, kas raksturīgi līdz šim veiktiem novērošanas un reģistra pētījumiem, kuros tika vērtēts inhibitoru veidošanās risks iepriekš neārstētiem pacientiem. Taču PRAC uzskata, ka pastāv neskaidrības saistībā ar SIPPET pētījuma rezultātiem, kas neļauj izdarīt secinājumu, ka iepriekš neārstētiem pacientiem šajā pētījumā aplūkotās rFVIII zāles rada augstāku inhibitoru veidošanās risku nekā pdFVIII zāles. Šīs neskaidrības ir aprakstītas tālāk tekstā.

- SIPPET pētījumā veiktā analīze neļauj izdarīt specifiskus secinājumus par katrām zālēm, jo analizē iekļauts tikai neliels skaits konkrētu FVIII preparātu. Pētījums netika plānots un veikts ar mērķi iegūt pietiekami daudz datu par katrām zālēm un līdz ar to izdarīt secinājumus par konkrēto zāļu inhibitoru veidošanās risku. Turklāt tikai 13 pacienti (10 % no FVIII grupas) saņēma trešās paaudzes rFVIII zāles. Taču, lai gan trūkst pārliecinošu pierādījumu, kas pamatotu riska atšķirības starp dažādām rFVIII zālēm, diferenciālos riskus nevar izslēgt, jo šī ir heterogēna zāļu klase, kurā ietilpst zāles ar atšķirīgu sastāvu un formulām. Tāpēc pastāv lielas neskaidrības, vai SIPPET pētījuma rezultātus var ekstrapolēt

attiecībā uz visu rFVIII klasi, jo īpaši nesen reģistrētiem rFVIII preparātiem, kas nebija iekļauti *SIPPET* pētījumā.

- *SIPPET* pētījumam ir metodoloģiski ierobežojumi, jo īpaši neskaidrības par to, vai randomizācijas process (bloka lielums 2) varētu būt radījis neobjektivitāti atlasē.
- Bija arī novirzes no galīgā protokola un statistiskās analīzes plāna. Attiecībā uz statistiku rada bažas arī tas, ka nav publicēta neviena iepriekš noteikta primārā analīze un pētījums tika pārtraukts drīz pēc *RODIN* pētījuma publikācijas, kurā norādīts, ka *Kogenate FS* varētu būt saistītas ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku. Lai gan šos apstākļus nebija iespējams novērst, atvērta tipa pētījuma agrīna pārtraukšana var liecināt par iespējamu pētnieku neobjektivitāti un pastiprina bažas, ka pētījumā var tikt konstatēta tāda iedarbība, kāda faktiski nepastāv.
- ES pielietotie ārstēšanas režīmi atšķiras no *SIPPET* pētījumā aplūkotajiem. Tāpēc ir apšaubāma šādas klīniskās prakses (un līdz ar to arī šajā procedūrā izmantojamo zāļu) attiecināšana uz Eiropas Savienību. Nav skaidrs, vai *SIPPET* pētījuma rezultātus var ekstrapolēt attiecībā uz inhibitoru risku iepriekš neārstētiem pacientiem pareizējā klīniskajā praksē Eiropas Savienībā, jo ārstēšanas režīms un intensitāte ir tikuši minēti kā inhibitoru veidošanās riska faktori iepriekšējos pētījumos. Svarīgi, ka ES zāļu aprakstos pie atļautajām devām nav iekļauta modificēta profilaktiskā lietošana (kā definēts *SIPPET* pētījumā) un nav skaidrs, kā *SIPPET* pētījuma rezultātus ietekmētu acīmredzamais līdzsvara trūkums starp neprecizētām citām ārstēšanas režīmu kombinācijām. Līdz ar to joprojām nav skaidrs, vai tāds pats inhibitoru veidošanās diferenciālais risks, kāds novērots *SIPPET* pētījumā, būtu vērojams arī pacientiem, kuri saņem ārstēšanu parastās veselības aprūpes sistēmas ietvaros valstīs, kur ārstēšanas režīms (tas ir, primārā profilakse) atšķiras no pētījumā aplūkotā. *SIPPET* pētījuma autoru sniegtie papildu paskaidrojumi pilnībā neatrisina šīs neskaidrības.

Nemot vērā iepriekš izklāstītos rezultātus no *SIPPET* pētījuma, publicēto literatūru un visu informāciju, ko iesnieguši reģistrācijas apliecināšanai īpašnieki, kā arī ekspertu paustos viedokļus *ad hoc* ekspertu sanāksmē, *PRAC* secināja tālāk minēto.

- Ir noskaidrots, ka gan pdFVIII, gan rFVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku. Lai gan klīniskajos pētījumos par dažām konkrētām zālēm konstatēja ierobežotu inhibitoru veidošanās gadījumu skaitu, tie parasti ir nelieli pētījumi ar metodoloģiskiem ierobežojumiem. Vai tie nav attiecīgi izstrādāti šāda riska novērtēšanai.
- FVIII preparāti ir heterogēni, un nevar izslēgt ticamību, ka inhibitoru veidošanās riska rādītāji dažādām zālēm var atšķirties.
- Atsevišķos pētījumos ir identificēts plašs inhibitoru veidošanās diapazons starp dažādiem preparātiem, taču pētījumu rezultātu tieša salīdzināmība ir apšaubāma, jo pētījumos izmantotas dažādas metodes un aplūkotas dažādas pacientu populācijas ilgā laika periodā.
- *SIPPET* pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku katrām zālēm, un tajā iekļauts tikai neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kas netika iekļautas šajos pētījumos (tostarp vēlāk reģistrētām zālēm).
- Visbeidzot *PRAC* norādīja, ka lielākajai daļai līdz šim veikto pētījumu, kuros vērtēts inhibitoru veidošanās diferenciālais risks starp FVIII zāļu klasēm, ir dažādi potenciāli metodoloģiskie ierobežojumi, un, pamatojoties uz šeit aplūkotajiem pieejamajiem datiem, nav skaidrības un nav konsekventu pierādījumu, kas liecinātu par relatīvā riska atšķirībām starp FVIII zāļu klasēm. Proti, rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecināšanai īpašnieku

atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekvantas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC ieteica veikt tālāk norādītos grozījumus zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā, kā arī lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā FVIII zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora nepietiekamību).

- Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts ir jāgroza, iekļaujot brīdinājumu, ka ir klīniski svarīgi uzraudzīt FVIII inhibitoru veidošanos pacientiem (jo īpaši brīdinājumu par zema titra inhibitoru klīniskajām sekām, salīdzinot ar augsta titra inhibitoriem).
- Attiecībā uz zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktu PRAC norādīja, ka vairāku FVIII zāļu aprakstos pašlaik ir norādīti dati par tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par atsevišķām zālēm piemītošo inhibitoru veidošanās risku. Tā kā pierādījumi liecina, ka visām cilvēka FVIII zālēm piemīt inhibitoru veidošanās risks, šādi apgalvojumi ir jāizņem. Pieejamie dati pamato FVIII inhibitoru veidošanās biežuma kategoriju "ļoti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem, tāpēc PRAC iesaka zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien dati par konkrētajām zālēm nepamato citus biežuma kategorijas lietošanu. Zālēm, kam zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā attiecībā uz iepriekš neārstētiem pacientiem ir ietverts šāds apgalvojums: "*Iepriekš neārstēti pacienti. {(Piešķirtais) nosaukums} drošums un efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem vēl nav noteikta. Dati nav pieejami.* >"), nav piemērojama minētā norāde par biežumu iepriekš neārstētiem pacientiem. No 5.1. apakšpunkta ir jāsvītro jebkādas norādes uz pētījumiem par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, ja vien šie pētījumi nav veikti saskaņā ar Pediatriko pētījumu plānu vai ja pētījumos nav gūti pārliecinoši pierādījumi, ka inhibitoru veidošanās biežums iepriekš neārstētiem pacientiem ir mazāks par kategoriju "ļoti bieži" vai iepriekš ārstētiem pacientiem atšķiras no biežuma kategorijas "reti" (kā noteikts PRAC novērtējuma ziņojuma pielikumos).

Izvērtējot visas reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtās atbildes par alfa-susoktokogu (*Obizur*), PRAC uzskata, ka šis saskaņā ar 31. pantu veiktās pārvērtēšanas procedūras iznākums neattiecas uz šīm zālēm, ņemot vērā *Obizur* lietošanas indikāciju (iegūta hemofilija A saistībā ar inhibējošām antivielām pret endogēno FVIII) un atšķirīgo mērķa populāciju.

Ieguvumu un riska attiecība

Pamatojoties uz pašreizējiem pierādījumiem no *SIPPET* pētījuma, kā arī datiem no atsevišķiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem, kas iekļauti reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs, un ņemot vērā ekspertu paustos viedokļus *ad hoc* ekspertu sanāksmē, PRAC vienojās, ka pašlaik nav pieejami skaidri un konsekventi pierādījumi par statistiski un klīniski jēgpilnām inhibitoru veidošanās riska atšķirībām starp rFVIII un pdFVIII zālēm. Nevar izdarīt nekādus secinājumus par VWF nozīmi aizsardzībā pret inhibitoru veidošanos.

Tā kā šo klašu zāles ir heterogēnas, nav izslēgta konkrētu zāļu saistība ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku vēl notiekošos vai nākotnē veicamos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem.

Atsevišķos pētījumos dažādām zālēm ir konstatēts plašs inhibitoru veidošanās biežuma diapazons iepriekš neārstētiem pacientiem, un *SIPPET* pētījuma nolūks nebija noskaidrot atšķirības starp atsevišķām zālēm katras zāļu klases ietvaros. Tā kā pētījumos ir izmantotas ļoti atšķirīgas metodes un ir pētītas atšķirīgas pacientu populācijas ilgākā laika periodā, kā arī dažādos pētījumos iegūtie rezultāti ir savstarpēji nesakritīgi, PRAC uzskatīja, ka šis pierādījumu kopums nepamato

secinājumu, ka rekombinantās VIII faktora zāles kā zāļu klase radītu lielāku inhibitoru veidošanās risku nekā no plazmas atvasināto zāļu klase.

Turklāt PRAC norādīja, ka vairāku FVIII zāļu informācijā pašlaik ir norādīti dati par tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par konkrētām zālēm piemēroto inhibitoru veidošanās risku. Tā kā pierādījumi liecina, ka visas cilvēku FVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku ar biežuma kategoriju "ļoti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem, PRAC iesaka zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien dati par konkrētajām zālēm nepamato citas biežuma kategorijas lietošanu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība VIII faktora zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora nepietiekamību), aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā (zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

Atkārtotās pārskatīšanas procedūra

Pēc PRAC ieteikuma pieņemšanas PRAC sanāksmē 2017. gada maijā reģistrācijas apliecības īpašnieks LFB Biomedicaments izteica iebildumus par sākotnējo PRAC ieteikumu.

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto detalizēto pamatojumu, PRAC veica jaunu pieejamo datu novērtēšanu atkārtotās pārskatīšanas kontekstā.

PRAC diskusija, pamatojoties uz atkārtotu pārskatīšanu

SIPPET pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku katrām zālēm, un tajā iekļauts tikai neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kas netika iekļautas šajos pētījumos (tostarp vēlāk reģistrētām zālēm). Rezultāti no SIPPET pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekventas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm.

Kopumā PRAC saglabā spēkā secinājumu, ka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā vajadzētu iekļaut standartizētu informāciju par rFVIII zāļu izraisīta inhibitoru veidošanās riska biežumu iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, ja vien pārliecinošos klīniskajos pētījumos konkrētajām zālēm pierādīts cits biežuma diapazons. Tādā gadījumā kopsavilkums par pētījumu rezultātiem ir jāsniedz 5.1. apakšpunktā.

Ekspertu konsultācijas

Ad hoc ekspertu sanāksmē PRAC konsultējās par dažiem aspektiem, kas bija norādīti LFB Biomedicaments iesniegtajā detalizētajā pamatojumā.

Kopumā ekspertu grupa atbalstīja PRAC sākotnējos secinājumus un piekrita, ka ar ierosinātajām izmaiņām zāļu informācijā tiek nodrošināts attiecīgs informācijas līmenis, sniedzot ziņas zāļu parakstītājiem un pacientiem par inhibitoru veidošanās risku. Netika ieteikts sniegt nekādus citus paziņojumus par inhibitoru veidošanās riska faktoriem, izņemot par izmaiņām zāļu informācijā, un netika ieteikti arī nekādi citi riska mazināšanas pasākumi.

Grupa arī vienojās, ka zāļu aprakstā nav jāiekļauj konkrēti dati par inhibitoru veidošanās biežumu saistībā ar katrām zālēm, jo pieejamie pētījumi nav atbilstoši veikti, lai varētu izdarīt precīzus secinājumus par absolūto inhibitoru riska biežumu katrām zālēm vai relatīvo biežumu salīdzinājumā ar citām zālēm.

Eksperti uzsvēra, ka ir jāveicina sadarbība starp akadēmiķiem, nozari un regulatoriem, lai saskaņotu datus apkopotu reģistros.

PRAC secinājumi

Pamatojoties uz sākotnējo novērtēšanu un atkārtotās pārskatīšanas procedūru, *PRAC* saglabā spēkā secinājumu, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru, aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā (zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

PRAC 2017. gada 1. septembrī pieņēma ieteikumu, ko *CHMP* pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kas izriet no farmakovigilances datiem un attiecas uz zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru (skat. I pielikumu un A pielikumu),
- *PRAC* izskatīja iesniegto datu kopumu par rekombinanto un no plazmas atvasināto FVIII zāļu klašu radīto inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem. Tas ietvēra publicēto literatūru (*SIPPET* pētījumu⁶), reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par atsevišķiem klīniskajiem pētījumiem un dažādiem novērošanas pētījumiem, tostarp datus no lieliem vairākcetru kohortas pētījumiem, ES dalībvalstu nacionālo kompetento iestāžu iesniegtos datus, kā arī *SIPPET* pētījuma autoru sniegtās atbildes. *PRAC* izskatīja arī *LFB Biomedicaments* sniegto pamatojumu prasībai atkārtoti pārskatīt *PRAC* ieteikumu, kā arī viedokļus, kas tika pausti divās ekspertu sanāksmēs 2017. gada 22. februārī un 3. augustā;
- *PRAC* norādīja, ka *SIPPET* pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku atsevišķām zālēm un tajā kopumā ir iekļauts neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir ļoti heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kuras netika iekļautas šajos pētījumos;
- *PRAC* arī uzskatīja, ka līdz šim veiktajiem pētījumiem ir dažādi metodoloģiskie ierobežojumi, turklāt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav skaidru un konsekventu pierādījumu, kas liecinātu par relatīvā riska atšķirībām starp FVIII zāļu klasēm. Proti, rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekventas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm. Tā kā šo klašu zāles ir heterogēnas, nav izslēgta konkrētu zāļu saistība ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku vēl notiekošos vai nākotnē veicamos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem.
- *PRAC* norādīja, ka ir noteikta efektivitāte un drošums VIII faktora zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* uzskatīja, ka ir pamatoti atjaunināt FVIII zāļu aprakstu — 4.4. apakšpunkts jāgroza, tam pievienojot brīdinājumu klīnisko nozīmību uzraudzīt FVIII inhibitoru veidošanos pacientiem. Attiecībā uz zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktu *PRAC* norādīja, ka vairāku FVIII zāļu informācijā pašlaik ir norādīti dati no tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par atsevišķām zālēm piemītošo

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

inhibitoru veidošanās risku. Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kas nav pietiekami pārliecinoši (piemēram, metodoloģisku ierobežojumu dēļ), nav jāiekļauj FVIII zāļu informācijā. *PRAC* ieteica veikt attiecīgas izmaiņas zāļu informācijā. Turklāt pierādījumi liecina, ka visas cilvēku izcelsmes FVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku ar biežuma kategoriju "Joti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem, tāpēc *PRAC* ieteica zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien ar datiem par konkrētajām zālēm netiek pamatota citas biežuma kategorijas lietošana.

Tāpēc *PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru, aizvien ir pozitīva, un ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecību nosacījumos.

***CHMP* atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Zāles vairs nav reģistrētas