

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 250 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 500 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 3000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250/500/1000/2000/3000 UI de fator VIII de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) a partir de células renais de hamster recém-nascido que contém o gene humano do fator VIII.

- Após reconstituição com água para preparações injetáveis, um ml de Helixate NexGen 250 UI contém aproximadamente 100 UI (250 UI / 2,5 ml) de fator VIII recombinante de coagulação humano (DCI: octocog alfa).
- Após reconstituição com água para preparações injetáveis, um ml de Helixate NexGen 500 UI contém aproximadamente 200 UI (500 UI / 2,5 ml) de fator VIII recombinante de coagulação humano (DCI: octocog alfa).
- Após reconstituição com água para preparações injetáveis, um ml de Helixate NexGen 1000 UI contém aproximadamente 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) de fator VIII recombinante de coagulação humano (DCI: octocog alfa).
- Após reconstituição com água para preparações injetáveis, um ml de Helixate NexGen 2000 UI contém aproximadamente 400 UI (2000 UI / 5 ml) de fator VIII recombinante de coagulação humano (DCI: octocog alfa).
- Após reconstituição com água para preparações injetáveis, um ml de Helixate NexGen 3000 UI contém aproximadamente 600 UI (3000 UI / 5 ml) de fator VIII recombinante de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

A potência (UI) é determinada empregando o doseamento da coagulação em um estágio contra o Mega padrão da FDA que foi calibrado contra o padrão da OMS em unidades internacionais (UI).

A atividade específica de Helixate NexGen é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução incolor, transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não está indicada na doença de von Willebrand.

Este produto é indicado para adultos, adolescentes e crianças de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento à medida das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal. A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

I. $UI \text{ necessárias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado do fator VIII (\% do normal)} \times 0,5$

II. $\text{Aumento previsto do fator VIII (\% do normal)} = \frac{2 \times UI \text{ administradas}}{\text{Peso corporal (kg)}}$

A dose, frequência e duração da terapêutica de substituição devem ser determinadas individualmente, de acordo com as necessidades do doente (peso corporal, grau de perturbação da função hemostática, local e extensão da hemorragia, a presença de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O quadro seguinte apresenta um guia para os níveis sanguíneos mínimos de fator VIII. No caso dos acontecimentos hemorrágicos indicados, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente:

Quadro 1: Guia para posologia em episódios de hemorragia e cirurgia

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas)/ Duração do tratamento (dias)
Hemorragia		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade estarem resolvidas.
Hemorragias com risco de vida (tais como hemorragias intracranianas, hemorragias da garganta, hemorragias abdominais graves)	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
Cirurgia		
<i>Minor</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Major</i>	80 - 100 (pré e pós operatória)	a) Por bólus intravenoso Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, prosseguir com o tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% (UI/dl). b) Por perfusão contínua Aumentar a atividade pré-cirurgia do fator VIII com uma administração inicial por bólus intravenoso seguida imediatamente por uma perfusão contínua (em UI/kg/h), ajustada de acordo com a depuração diária do doente e níveis pretendidos do fator VIII, durante pelo menos 7 dias.

Em cada caso individual a quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre adaptadas à efetividade clínica. Em algumas circunstâncias poderão ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial no caso da dose inicial.

Durante o curso do tratamento recomenda-se a determinação dos níveis de fator VIII por forma a servir de guia à dose a ser administrada e à frequência e administração das injeções. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas major é indispensável a monitorização precisa do tratamento de substituição através de uma análise de coagulação (atividade de fator VIII plasmática). Doentes individuais podem variar na sua resposta ao fator VIII, demonstrando diferentes semividas e recuperações.

Perfusão contínua

Para o cálculo da taxa de perfusão inicial, a depuração pode ser obtida por realização da curva de decaimento pré-cirurgia, ou utilizando no início os valores médios da população (3,0-3,5 ml/h/kg) e depois ajustar de acordo.

Taxa de perfusão (em UI/kg/h) = Depuração (em ml/h/kg) × nível de fator VIII pretendido (em UI/ml).

A estabilidade da perfusão contínua foi demonstrada na prática clínica e *in vitro* utilizando bombas de perfusão para ambulatório com reservatório em PVC. O Helixate NexGen contém um baixo nível de polissorbato 80 como excipiente, o qual é conhecido por aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir de materiais de cloreto de polivinilo (PVC). Este facto deve ser considerado para uma administração por perfusão contínua.

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal em intervalos de 1 a 5 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Helixate NexGen em crianças de todas as idades foram estabelecidas. Foram obtidos dados a partir de estudos clínicos de 61 crianças com idade inferior a 6 anos e de estudos não intervencionais em crianças de todas as idades.

Doentes com inibidores

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, deve efetuar-se um doseamento para determinar se estão presentes inibidores de fator VIII. Se estiverem presentes inibidores em níveis inferiores a 10 Unidades Bethesda (UB) por ml, a administração adicional de fator VIII recombinante de coagulação poderá neutralizar o inibidor e permitir a continuação de um tratamento clinicamente efetivo com Helixate NexGen. Contudo, na presença de inibidores, as doses requeridas são variáveis e devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e com a monitorização da atividade de fator VIII. Nos doentes com títulos de inibidores acima de 10 UB ou com resposta anamnética elevada deve considerar-se a utilização de preparações de complexo concentrado (ativado) de protrombina (CCP) ou de fator VII recombinante ativado (rFVIIa). Estes tratamentos devem ser realizados sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

Helixate NexGen deve ser injetado por via intravenosa durante 2 a 5 minutos. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Perfusão contínua

Helixate NexGen pode ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão deve ser calculada com base na depuração e no nível de fator VIII pretendido.

Exemplo: para um doente com 75 Kg de peso corporal (pc) e com uma depuração de 3 ml/h/Kg, a taxa de perfusão inicial para atingir um nível de 100% de fator VIII deverá ser 3 UI/h/Kg. Para calcular ml/hora, multiplicar a taxa de perfusão em UI/h/Kg por Kg pc/concentração da solução (UI/ml).

Quadro 2: Exemplo para cálculo da taxa de perfusão para perfusão contínua após uma injeção inicial por bólus

	Nível de FVIII plasmático pretendido	Taxa de perfusão UI/h/Kg	Taxa de perfusão para um doente com 75 Kg ml/h		
Depuração: 3 ml/h/Kg			Concentração da solução de rFVIII		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Poderão ser requeridas taxas de perfusão mais elevadas em condições com depuração acelerada durante grandes hemorragias ou dano tecidual extenso durante intervenções cirúrgicas. Após as 24 horas iniciais da perfusão contínua, a depuração deve ser recalculada diariamente usando a equação do estado estacionário com o nível de FVIII medido e a velocidade de perfusão empregando a seguinte equação:

depuração = taxa de perfusão/nível de FVIII atual.

Durante a perfusão contínua, devem mudar-se os sacos de perfusão a cada 24 horas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Helixate NexGen. O medicamento contém vestígios de proteínas de ratinho ou hamster e proteínas humanas para além de fator VIII (ver secção 5.1).

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico padrão para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente se verifica o desenvolvimento de inibidores após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de inibidores recorrentes (título baixo) após a transição de um medicamento com fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição com historial prévio de desenvolvimento de inibidores. Assim, recomenda-se a monitorização cuidada de todos os doentes quanto à ocorrência de inibidores após uma alteração de medicamento.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores de título baixo, quer estejam presentes de forma transitória ou permanente, um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

Perfusão contínua

Num estudo clínico acerca do uso de perfusão contínua em cirurgias, a heparina foi utilizada para prevenir tromboflebite no local de injeção, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Acontecimentos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem acontecimentos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular, nos casos em que há fatores de risco cardiovasculares, pode colocar os doentes, pelo menos, no mesmo risco de desenvolverem um enfarte do miocárdio como para os doentes não-hemofílicos. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados e monitorizados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

Documentação

É fortemente recomendado que sempre que Helixate NexGen seja administrado a um doente, se registre o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do Helixate NexGen com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados em animais quaisquer estudos de reprodução com o Helixate NexGen.

Gravidez e amamentação

Em virtude da raridade da hemofilia A na mulher, não se dispõe de qualquer experiência sobre o uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo Helixate NexGen só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando a sua indicação for evidente.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados relativos à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Helixate NexGen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, arrepios, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formiguelo, vômitos, pieira) com medicamentos à base de fator VIII e estas podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em particular, as reações relacionadas com a pele podem ocorrer frequentemente, no entanto, a progressão para a anafilaxia grave (incluindo choque) é considerado rara.

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo Helixate NexGen. Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Lista de reações adversas apresentada em tabela

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 3: Frequência das reações adversas a medicamentos

Classe de Sistema de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muitos raros / Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	Inibição do fator VIII (PUPs)*		Inibição do fator VIII (PTPs)*		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração		Reação no local de perfusão		Reação febril relacionada com a perfusão (pirexia)	
Doenças do Sistema Imunitário		Reações de hipersensibilidade relacionadas com a pele (prurido, urticária e erupção cutânea)		Reações de Hipersensibilidade Sistémica (incluindo reação anafilática, náuseas, pressão sanguínea anormal e tonturas)	
Doenças do sistema nervoso					Disgeusia

* A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.

População pediátrica

É de se esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que em todos os grupos populacionais, exceto para a formação de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC B02B D02.

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/von Willebrand (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos ou órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma accidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) constitui um método convencional de doseamento *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O aPTT apresenta-se prolongado em todos os hemofílicos. O grau e normalização de duração da aPTT observado após a administração do Helixate NexGen é semelhante ao conseguido com o fator VIII derivado do plasma.

Perfusão contínua

Foi demonstrado num estudo clínico realizado em doentes adultos com hemofilia A submetidos a cirurgia major que o Helixate NexGen pode ser utilizado em perfusão contínua em cirurgias (pré-, peri- e pós-operatório). Neste estudo foi utilizado heparina para prevenir tromboflebite no local da perfusão, tal como em qualquer outra perfusão intravenosa de longo termo.

Hipersensibilidade

Durante os estudos, nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Contudo, em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas aos constituintes da formulação ex: quantidades residuais de proteínas de ratinho e hamster (ver secções 4.3 e 4.4).

Indução de Tolerância Imune (ITI)

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imune em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores do FVIII. Foi realizada uma revisão retrospectiva em 40 doentes, e 39 doentes foram incluídos num estudo clínico prospetivo iniciado pelo investigador. Os dados demonstraram que o Helixate NexGen tem sido utilizado na Indução da Tolerância Imune. Em doentes onde a tolerância imune foi alcançada as hemorragias podem ser prevenidas ou controladas novamente com Helixate NexGen, e os doentes podem continuar o tratamento profilático como terapêutica de manutenção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise de todas as recuperações registadas *in vivo* em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação média de 2% por UI/kg de peso corporal para o Helixate NexGen. Este resultado é semelhante aos valores relatados para o fator VIII derivado do plasma humano.

Distribuição e eliminação

Após a administração de Helixate NexGen, a redução do pico de atividade do fator VIII processou-se segundo um fator exponencial bifásico, com uma semivida terminal média de cerca de 15 horas. Esta é semelhante à do fator VIII derivado do plasma, que apresenta uma semivida terminal média de aproximadamente 13 horas. Parâmetros farmacocinéticos adicionais para o Helixate NexGen para injeção por bólus i.v são: tempo médio de residência [(TMR (0 - 48))] de cerca de 22 horas e uma depuração de cerca de 160 ml/h. A depuração média na linha basal para 14 doentes adultos sujeitos a cirurgias major com perfusão contínua é de 188 ml/h correspondendo a 3,0 ml/h/Kg (intervalo de 1,6-4,6 ml/h/Kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi possível demonstrar quaisquer efeitos tóxicos agudos ou subagudos do Helixate NexGen em animais de laboratório (ratinho, rato, coelho e cão), mesmo quando se administram doses múltiplas da dose clínica recomendada (em função do peso corporal).

Não foram realizados quaisquer estudos específicos com a administração repetida de octocog alfa, nomeadamente sobre a toxicidade na reprodução, toxicidade crónica e carcinogenicidade, devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas presentes em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico do Helixate NexGen uma vez que não foi detetado qualquer potencial mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo* para o produto predecessor do Helixate NexGen.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Glicina
Cloreto de sódio
Cloreto de cálcio
Histidina
Polissorbato 80
Sacarose

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Apenas podem ser usados os conjuntos de administração fornecidos pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII recombinante de coagulação humano às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

No entanto, durante os estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 30°C em sacos de PVC para perfusão contínua. Após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em estudos *in vitro*.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período limitado de 12 meses. Neste caso, o medicamento perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis do medicamento, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Helixate NexGen contém:

- Um frasco para injetáveis com pó (de 10 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica sem látex e cápsula de alumínio)
- Um frasco para injetáveis com solvente (de 6 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta clorobutílica sem látex e cápsula de alumínio)
- Uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa de 5 ml descartável
 - 2 compressas com álcool para utilização única

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a preparação e administração de Helixate NexGen.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente. Helixate NexGen pó deve apenas ser reconstituído com o solvente fornecido (2,5 ml (para 250 UI, 500 UI e 1000 UI) ou 5 ml (para 2000 UI e 3000 UI) de água para preparações injetáveis) usando o dispositivo estéril de transferência com filtro fornecido, Mix2Vial. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Rodar suavemente o frasco para injetáveis até todo o pó se encontrar dissolvido. Após a reconstituição a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não usar Helixate NexGen se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é retirada usando o dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial para a seringa estéril descartável (ambos fornecidos). Helixate NexGen deve ser reconstituído e administrado com os componentes fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.

Para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de agosto de 2000
Data da última renovação: 06 de agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 250 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 500 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Helixate NexGen 250 UI contém (250 UI / 2,5 ml) = 100 UI octocog alfa por ml, após reconstituição.
Helixate NexGen 500 UI contém (500 UI / 2,5 ml) = 200 UI octocog alfa por ml, após reconstituição.
Helixate NexGen 1000 UI contém (1000 UI / 2,5 ml) = 400 UI octocog alfa por ml, após reconstituição.
Helixate NexGen 2000 UI contém (2000 UI / 5 ml) = 400 UI octocog alfa por ml, após reconstituição.
Helixate NexGen 3000 UI contém (3000 UI / 5 ml) = 600 UI octocog alfa por ml, após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável.
1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis.
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

EXP (se armazenado à temperatura ambiente, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25°C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer solução não usada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Helixate NexGen 250 UI pó para solução injetável
Helixate NexGen 500 UI pó para solução injetável
Helixate NexGen 1000 UI pó para solução injetável
Helixate NexGen 2000 UI pó para solução injetável
Helixate NexGen 3000 UI pó para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI de octocog alfa (100 UI/ml após reconstituição).
500 UI de octocog alfa (200 UI/ml após reconstituição).
1000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).
2000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).
3000 UI de octocog alfa (600 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM 2,5 ML ou 5 ML DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição de Helixate NexGen, consultar o folheto informativo. Utilizar o conteúdo na totalidade.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml [para reconstituição das doses 250/500/1000UI]

5 ml [para reconstituição das doses 2000/2000UI]

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Helixate NexGen 250 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 500 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Helixate NexGen 3000 UI pó e solvente para solução injetável
Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Helixate NexGen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen
3. Como utilizar Helixate NexGen
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Helixate NexGen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Helixate NexGen para que é utilizado

Helixate NexGen contém a substância ativa fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa).

O Helixate NexGen é usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não deve ser usada na doença de von Willebrand.

O frasco para injetáveis contém um pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada, assim como água para preparações injetáveis, que deve ser usada para reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen

Não utilize Helixate NexGen

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (*indicados na secção 6 e no final da secção 2*).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Se não estiver seguro quanto a este facto pergunte ao seu médico.

Advertências e precauções

Tome especial cuidado com Helixate NexGen e fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- sentir um aperto no peito, tonturas, sensação de mal-estar ou desmaio ou tonturas em pé, poderá estar a desenvolver uma reação alérgica grave e súbita (denominada reação anafilática) a este

medicamento. Nesta situação **pare imediatamente a administração do medicamento** e consulte um médico.

- as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais deste medicamento. A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com Helixate NexGen, informe o seu médico imediatamente.
- desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII e se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca.
- necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Helixate NexGen, poderá estar em risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose) onde o cateter é inserido.

O seu médico poderá querer efetuar análises para garantir que a dose deste medicamento que está a usar fornece os níveis adequados de fator VIII.

Outros medicamentos e Helixate NexGen

Não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Crianças e adolescentes

As advertências e precauções listadas aplicam-se aos doentes de todas as idades, adultos e crianças.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não existe experiência relativamente à fertilidade e ao uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo, se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de usar este medicamento.

Não é provável que Helixate NexGen afete a fertilidade dos doentes do sexo feminino e masculino uma vez que a substância ativa surge naturalmente no organismo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Helixate NexGen contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis e é por este motivo considerado praticamente “isento de sódio”.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do medicamento sempre que utiliza Helixate NexGen.

3. Como utilizar Helixate NexGen

Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Tratamento de hemorragias

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve utilizar para obter o nível necessário de atividade do fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá adaptar sempre a dose e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Quanto Helixate NexGen usar e a frequência com que o deve utilizar depende de muitos fatores tais como:

- o seu peso
- a gravidade da hemofilia
- o local e a gravidade da hemorragia
- se tem inibidores e em que quantidade
- e o nível de fator VIII exigido.

Prevenção de hemorragias

Se está a usar Helixate NexGen para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, dados cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaio laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas maior deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento de substituição através da análise da coagulação.

Utilização em crianças e adolescentes

Helixate NexGen pode ser usado em crianças de todas as idades.

Se a hemorragia não for controlada

Caso os níveis de fator VIII no seu plasma não alcancem os níveis esperados, ou no caso de as hemorragias não serem controladas após uma dose aparentemente adequada, poderá ter desenvolvido inibidores de fator VIII. Isto deverá ser verificado por um médico experiente.

Se tem a impressão de que o efeito deste medicamento é muito intenso ou muito fraco, fale com o seu médico.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose deste medicamento superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou um concentrado de complexo de protrombina (ativado).

Estes tratamentos devem ser receitados por médicos com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações.

Não aumente a dose de medicamento que utiliza para controlar as hemorragias sem consultar o seu médico.

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento de substituição com Helixate NexGen é para toda a vida.

Como é Helixate NexGen administrado

Este medicamento destina-se a ser administrado numa veia durante 2 a 5 minutos, dependendo do volume total e do nível do seu conforto e deve ser utilizado no período de 3 horas após a reconstituição.

Como é que Helixate NexGen é preparado para administração

Utilize apenas os itens que são fornecidos em cada embalagem deste medicamento. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. **Está a filtrar utilizando o adaptador MIX2Vial.**

Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções que contenham partículas visíveis ou estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico e use **as instruções detalhadas para reconstituição e administração apresentados n fim deste folheto.**

Se usou mais Helixate NexGen do que devia

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação. Se usou mais Helixate NexGen do que devia, por favor informe o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Helixate NexGen

- Efetue imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se quiser parar de utilizar Helixate NexGen

Não pare a utilização de Helixate NexGen sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações de hipersensibilidade** ou o choque anafilático (efeito secundário raro).

Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/perfusão deve ser **imediatamente suspensa**. **Consulte o seu médico imediatamente.**

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) é muito frequente (mais de 1 em 10 doentes); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Outros efeitos secundários possíveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores):

- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão
- reação no local de injeção quando o medicamento é injetado (ex.: sensação de queimadura, vermelhidão temporária)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores):

- reações de hipersensibilidade incluindo reação alérgica súbita grave (a qual pode incluir erupção cutânea, náuseas, urticária, angioedema, arrepios, afrontamentos, cefaleias, letargia, pieira ou dificuldade em respirar, inquietação, taquicardia, formigueiro ou choque anafilático ex.: aperto no peito, sensação geral de mal-estar, tonturas, náuseas e ligeira redução da pressão sanguínea, que podem provocar a sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- febre

Desconhecido

(A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- disgeusia (sabor estranho)

Se observar algum dos seguintes sintomas durante a injeção/perfusão:

- aperto no peito/sensação geral de mal-estar
- tonturas
- hipotensão ligeira (ligeira redução da pressão sanguínea, com possível sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- náuseas

estes podem ser os primeiros indícios de reações de hipersensibilidade ou de uma reação anafilática. No caso de ocorrência de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a injeção/perfusão devem ser **imediatamente suspensas. Por favor consulte o médico imediatamente.**

Reações de hipersensibilidade

Durante os estudos clínicos nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas às substâncias contidas neste medicamento ex: pequenas quantidades de proteínas de ratinho e hamster.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Helixate NexGen

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo indicado no rótulo, este medicamento pode ser mantido dentro da embalagem exterior à temperatura ambiente (até 25°C), por um período por um período limitado de 12 meses. Neste caso, este medicamento perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Após a reconstituição **não** refrigerar a solução. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas. O produto destina-se apenas a administração única. Qualquer solução não usada deve ser eliminada.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Helixate NexGen

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa) produzido por tecnologia de ADN recombinante. Cada frasco para injetáveis de Helixate NexGen contém 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI octocog alfa.

Os **outros** componentes são glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80 e sacarose (ver final da secção 2).

Solvente

Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Helixate NexGen e conteúdo da embalagem

Helixate NexGen é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó seco ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente. Em cada embalagem deste medicamento são fornecidos dispositivos médicos para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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)1-89101-2463

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

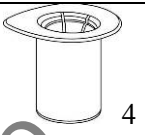
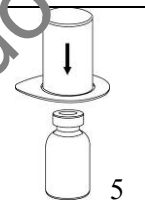
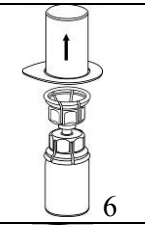
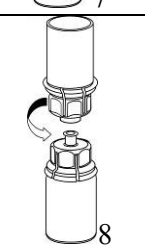
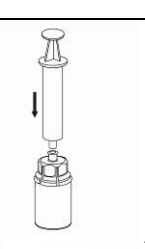
CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Instruções detalhadas para a reconstituição e administração do Helixate NexGen utilizando um adaptador Mix 2Vial:

1.	Lave cuidadosamente as suas mãos, utilizando água morna e sabão.	
2.	Antes da abertura aqueça com as mãos o frasco para injetáveis para uma temperatura confortável (sem exceder 37°C).	
3.	Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do produto e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução antisséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.	
4.	Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. Não retire o Mix2Vial da embalagem blister!	
5.	Coloque o frasco para injetáveis do solvente numa superfície plana e limpa, segurando-o com firmeza. Pegue no Mix2Vial ainda na embalagem blister e empurre diretamente para baixo a extremidade do espigão do adaptador azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.	
6.	Retire cuidadosamente a embalagem blister que contém o sistema Mix2Vial segurando pela aba, e puxando para cima na vertical . Certifique-se que apenas retira a embalagem blister e não o sistema Mix2Vial.	
7.	Coloque o frasco para injetáveis do produto numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o espigão do adaptador transparente diretamente para baixo através da rolha do frasco para injetáveis do produto. O solvente irá automaticamente fluir para o frasco para injetáveis do produto.	
8.	Com uma mão segure a parte do produto do Mix2Vial e com a outra mão segure a parte do solvente e desenrosque cuidadosamente, no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, o conjunto nas duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul Mix2Vial acoplado.	
9.	Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até a substância estar totalmente dissolvida. Não agitar. Inspeccione visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que apresentem turvação.	
10.	Puxe ar para uma seringa estéril vazia. Enquanto o frasco para injetáveis do produto está na vertical, coloque a seringa na zona de conexão Luer Lock do sistema Mix2Vial, enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.	

11.	Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.	
12.	Após a solução ter sido transferida para a seringa, mantenha firme o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente Mix2Vial da seringa, desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Segure na seringa virada para cima e empurre o êmbolo até que deixe de existir ar na seringa.	
13.	Aplique um torniquete no seu braço.	
14.	Escolha o ponto da injeção e limpe a pele com uma compressa com álcool.	
15.	Puncione a veia e segure o dispositivo de venopunctura com um adesivo.	
16.	Permita que o fluxo de sangue flua para a extremidade aberta do sistema de venopunctura e, em seguida, encaixe a seringa contendo a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.	
17.	Retire o torniquete.	
18.	Injete a solução numa veia durante 2 a 5 minutos, tendo atenção à posição da agulha. A velocidade de administração deve basear-se no conforto do doente, mas não deve ser mais rápida que 2 ml/min.	
19.	Se necessitar de administrar uma nova dose, use uma nova seringa com o produto reconstituído como acima descrito.	
20.	Se não for necessário administrar outra dose, remova o dispositivo de venopunctura e a seringa. Segure firmemente uma compressa sobre o local da injeção, durante aproximadamente 2 minutos e mantendo o braço do doente esticado. Por último, faça uma ligeira pressão no local de injeção e aplique um penso se considerar necessário.	

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

O tratamento da hemofilia congénita baseia-se atualmente na terapia de substituição profilática ou quando necessária com fator de coagulação VIII (FVIII). Geralmente, a terapia de substituição do FVIII pode ser categorizada em duas classes amplas de medicamentos: FVIII derivado do plasma (FVIIIIdp) e recombinante (FVIIIr). Está autorizada na União Europeia a utilização de uma vasta gama de medicamentos individuais com FVIIIIdp e FVIIIr.

Uma importante complicação da terapia com FVIII é a ocorrência de aloanticorpos IgG (inibidores) que neutralizam a atividade do FVIII, causando perda de controlo hemorrágico. O tratamento de doentes que desenvolveram inibidores exige uma gestão individual cuidadosa e pode ser resistente à terapia.

O tratamento tanto com FVIIIIdp como com FVIIIr pode levar ao desenvolvimento de inibidores (testados com o método de Nijmegen do ensaio Bethesda e definidos como $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) para um inibidor de «baixo título» e >5 UB para um inibidor de «título elevado»).

A ocorrência de desenvolvimento de inibidores em doentes com hemofilia A que se encontram a receber medicamentos com FVIII verifica-se principalmente em doentes sem tratamento prévio (DSTP) ou doentes minimamente tratados (DMT) que ainda estão nos primeiros 50 dias de exposição (DE) ao tratamento. É menos provável a ocorrência de inibidores em doentes previamente tratados (DPT).

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de inibidores podem ser agrupados em fatores relacionados com o doente e com o tratamento:

- Os fatores de risco relacionados com o doente incluem o tipo de mutação do gene F8, a gravidade da hemofilia, a etnia, os antecedentes familiares de desenvolvimento de inibidores e, possivelmente, a constituição HLA-DR (antigénio leucocitário humano/relacionado com o antigénio D).
- Os fatores relacionados com o tratamento incluem a intensidade da exposição, o número de dias de exposição (DE), o tratamento quando necessário impõe um maior risco do que a profilaxia, em especial no contexto de sinais de perigo tais como traumatismo ou cirurgia, e uma idade jovem na altura do primeiro tratamento implica um maior risco.

A questão de se existem ou não diferenças significativas no risco de desenvolvimento de inibidores entre os diferentes tipos de medicamento de substituição do FVIII permanece uma área de incerteza. São biologicamente plausíveis diferenças entre os medicamentos de cada classe de FVIII e, consequentemente, riscos diferenciais entre os medicamentos individuais. A classe de FVIIIIdp consiste em medicamentos com ou sem Fator de Von Willebrand (FVW) e os que têm FVW contêm uma diversidade de níveis de FVW. Alguns estudos experimentais sugeriram um papel para o FVW na proteção dos epítomos de FVIII de serem reconhecidos pelas células apresentadoras de antigénios, reduzindo desse modo a imunogenicidade. No entanto, isto permanece teórico. O FVW não se encontra presente no FVIIIr, mas há uma heterogeneidade significativa dentro da classe de FVIIIr, nomeadamente devido aos diferentes processos de fabrico utilizados, com uma vasta gama de medicamentos de diferentes fabricantes a ser produzida ao longo dos últimos 20 anos. Estes diferentes processos de fabrico (incluindo as diferentes linhas celulares utilizadas para produzir os medicamentos com FVIII) podem, em teoria, conduzir a imunogenicidade diferencial.

Em maio de 2016, foi publicado no New England Journal of Medicine¹ um ensaio aleatorizado, controlado e sem ocultação destinado a determinar a incidência de inibidores entre as duas classes (medicamentos com FVIIIIdp vs. FVIIIr). Esse ensaio, conhecido como o estudo SIPPET («Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers») [Estudo de inibidores em crianças pequenas

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)

expostas a produtos derivados do plasma]), foi realizado para avaliar o risco relativo de inibidores em doentes tratados com FVIIIIdp em comparação com FVIIIr. O estudo verificou que os doentes tratados com medicamentos com FVIIIr tinham uma incidência 87% maior de todos os inibidores do que os tratados com FVIIIIdp (que continha FVW) (*hazard ratio*: 1,87; IC 95%: 1,17 a 2,96).

Em 6 de julho de 2016, o Paul-Ehrlich-Institut na Alemanha iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o potencial impacto dos resultados do estudo SIPPET nas autorizações de introdução no mercado dos medicamentos com FVIII relevantes e que emitisse uma recomendação sobre se as mesmas devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se devem ser implementadas eventuais medidas de minimização do risco. A consulta centra-se no risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP.

Na sequência da publicação recente do estudo SIPPET, foi pedido aos titulares das AIM que avaliassem o potencial impacto dos resultados deste estudo e de outros dados de segurança relevantes no desenvolvimento de inibidores em DSTP na AIM dos seus medicamentos com FVIII, incluindo uma consideração sobre as medidas de minimização do risco.

Os autores principais do estudo SIPPET foram também convidados a responder a uma lista de perguntas respeitantes aos métodos e resultados do estudo, e a apresentarem as suas conclusões na reunião plenária do PRAC de fevereiro de 2017. As informações submetidas pelos autores principais do estudo SIPPET durante o período de consulta foram também tidas em consideração pelo PRAC para chegar à sua conclusão.

Discussão clínica

Estudos observacionais publicados

As respostas dos titulares das AIM remeteram para uma variedade de estudos observacionais publicados (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, entre outros) que procuraram avaliar quaisquer riscos diferenciais de desenvolvimento de inibidores entre as classes de FVIIIIdp e FVIIIr, bem como qualquer risco diferencial de desenvolvimento de inibidores entre medicamentos da classe de FVIIIr.

Estes estudos forneceram diferentes resultados e sofrem das limitações dos estudos observacionais e, em particular, de possíveis vieses de seleção. O risco de desenvolvimento de inibidores é multifatorial (além de qualquer suposto risco específico do medicamento) e estes estudos nem sempre foram capazes de recolher informações sobre as covariáveis relevantes e de ajustar as análises em conformidade; o confundimento residual é inevitavelmente uma incerteza significativa. Além disso, ao longo do tempo, houve alterações no processo de fabrico de medicamentos individuais e alterações nos regimes de tratamento entre centros, pelo que nem sempre são possíveis comparações numa base semelhante entre medicamentos. Estes fatores tornam desafiante o controlo dos estudos em causa e a interpretação dos resultados.

O estudo CANAL² não encontrou indícios de uma diferença entre classes, incluindo medicamentos com FVIIIIdp com quantidades consideráveis de fator de von Willebrand; para os inibidores «cl clinicamente relevantes» a *hazard ratio* ajustada foi de 0,7 (IC 95%: 0,4-1,1) e para os inibidores de título elevado (≥ 5 UB) foi de 0,8 (IC 95%: 0,4-1,3).

O estudo RODIN/Pednet³ também não encontrou indícios de uma diferença entre classes no risco de inibidores entre todos os FVIIIIdp vs. todos os FVIIIr; para os inibidores «cl clinicamente relevantes» a *hazard ratio* ajustada foi de 0,96 (IC 95%: 0,62-1,49) e para os inibidores de título

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>

elevado (≥ 5 UB) foi de 0,95 (IC 95%: 0,56-1,61). No entanto, o estudo encontrou indícios de um risco aumentado de inibidores (todos e de título elevado) para o FVIIIr de 2.^a geração octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) em comparação com o FVIIIr de 3.^a geração octocog alfa (unicamente com base em dados relativos ao Advate).

À semelhança do estudo RODIN/Pednet, o estudo UKHCDO verificou um risco aumentado significativo de inibidores (todos e de título elevado) para o Kogenate FS/Helixate NexGen (FVIIIr de 2.^a geração) em comparação com o Advate (FVIIIr de 3.^a geração), embora este risco se tenha tornado não significativo quando os doentes do Reino Unido (também incluídos no estudo RODIN/Pednet) foram excluídos. Verificaram-se também indícios de um risco aumentado com o Refacto AF (outro FVIIIr de 3.^a geração) vs. Advate, mas apenas para o desenvolvimento de todos os inibidores. Tal como o estudo UKHCDO, o estudo FranceCoag também não verificou nenhum risco aumentado estatisticamente significativo para qualquer medicamento com FVIIIr vs. Advate quando os doentes franceses (também no estudo RODIN/Pednet) foram excluídos.

Antes da presente consulta, foi observado que o PRAC já tinha considerado as implicações dos estudos RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag para as autorizações de introdução no mercado na UE relativas aos medicamentos com FVIII. Em 2013, o PRAC tinha concluído que os resultados do estudo RODIN/Pednet não eram suficientemente robustos para apoiar uma conclusão de que o Kogenate FS/Helixate NexGen estava associado a um risco aumentado de desenvolver inibidores do fator VIII, em comparação com outros medicamentos. Em 2016, o PRAC tinha considerado os resultados da meta-análise dos três estudos (estudos RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) e, mais uma vez, tinha concluído que os dados disponíveis não confirmavam que o Kogenate Bayer/Helixate NexGen estava associado a um risco aumentado de inibidores do fator VIII, em comparação com outros medicamentos com fator VIII recombinante em DSTP.

Estudos promovidos pelos titulares das AIM

Os titulares das AIM forneceram uma análise do desenvolvimento de inibidores de baixo e elevado título em DSTP com hemofilia A grave (FVIII <1%) de todos os ensaios clínicos e estudos observacionais realizados com os seus medicamentos, juntamente com uma discussão crítica acerca das limitações desses estudos.

Os dados provinham de uma gama muito vasta de estudos heterogêneos entre medicamentos e ao longo do tempo. Muitos desses estudos eram pequenos e não concebidos especificamente para avaliar o risco de inibidores em DSTP com hemofilia A grave. Os estudos eram essencialmente de um único braço e não fornecem dados para efetuar uma análise comparativa (entre FVIIIIdp e FVIIIr como uma comparação entre classes ou dentro da classe de FVIIIr). No entanto, as estimativas gerais das taxas de inibidores destes estudos para os medicamentos individuais encontram-se largamente em linha com os resultados de grandes estudos observacionais.

Nos estudos de maiores dimensões e mais relevantes para os medicamentos com FVIIIIdp, as taxas de inibidores observadas (frequentemente não referido se de elevado ou baixo título) variaram de 3,5 a 33%, com a maioria à volta de 10-25%. Contudo, em muitos casos foi disponibilizada pouca informação sobre os métodos, as populações de doentes e a natureza dos inibidores para avaliar a informação no contexto dos dados publicados mais recentemente. Para a maioria dos medicamentos com FVIIIr, estão disponíveis informações mais recentes e mais relevante de ensaios clínicos em DSTP. As taxas de inibidores nestes estudos variam de 15 a 38% para todos os inibidores e de 9 a 22,6% para os inibidores de título elevado; ou seja, dentro da gama de «muito frequentes».

O PRAC também considerou os resultados intercalares submetidos pelos titulares das AIM dos estudos em curso da CSL (CRD019_5001) e da Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B).

Além disso, o PRAC examinou ensaios clínicos e a literatura científica relativamente a inibidores *de novo* em DPT. A análise demonstrou que a frequência de desenvolvimento de inibidores é muito

inferior nos DPT em comparação com os DSTP. Os dados disponíveis mostraram que em muitos estudos, incluindo o registo EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), a frequência poderá ser classificada como «pouco frequente».

Estudo SIPPET

O estudo SIPPET foi um ensaio multinacional, multicêntrico, aleatorizado e sem ocultação que investigou a incidência de aloanticorpos neutralizantes em doentes com hemofilia A congénita grave (concentração de FVIII no plasma <1%) com o uso de concentrados de FVIIIIdp ou FVIIIr. Os doentes elegíveis (<6 anos, sexo masculino, hemofilia A grave, sem tratamento prévio com qualquer concentrado de FVIII ou apenas com tratamento mínimo com componentes sanguíneos) foram incluídos a partir de 42 locais. Os resultados primários e secundários avaliados no estudo foram a incidência de todos os inibidores ($\geq 0,4$ UB/ml) e a incidência de inibidores de título elevado (≥ 5 UB/ml), respetivamente.

Desenvolveram-se inibidores em 76 doentes, 50 dos quais tinham inibidores de título elevado (≥ 5 UB). Desenvolveram-se inibidores em 29 dos 125 doentes tratados com FVIIIIdp (20 doentes tinham inibidores de título elevado) e em 47 dos 126 doentes tratados com FVIIIr (30 doentes tinham inibidores de título elevado). A incidência cumulativa de todos os inibidores foi de 26,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 18,4 a 35,2) com FVIIIIdp e de 44,5% (IC 95%: 34,7 a 54,3) com FVIIIr; a incidência cumulativa de inibidores de título elevado foi de 18,6% (IC 95%: 11,2 a 26,0) e 28,4% (IC 95%: 19,6 a 37,2), respetivamente. Em modelos de regressão de Cox para o *endpoint* primário de todos os inibidores, o FVIIIr foi associado a uma incidência 87% superior à do FVIIIIdp (*hazard ratio*: 1,87; IC 95%: 1,17 a 2,96). Esta associação foi observada de modo consistente numa análise multivariada. Para os inibidores de título elevado, a *hazard ratio* foi de 1,69 (IC 95%: 0,96 a 2,98).

Reunião ad hoc do grupo de peritos

O PRAC considerou as opiniões expressas pelos peritos durante uma reunião *ad hoc*. O grupo de peritos entendeu que as fontes de dados disponíveis relevantes foram consideradas. O grupo de peritos sugeriu que são necessários mais dados para estabelecer se existem diferenças clinicamente relevantes na frequência de desenvolvimento de inibidores entre os diferentes medicamentos com fator VIII e que, em princípio, esses dados devem ser recolhidos separadamente para os medicamentos individuais, pois o grau de imunogenicidade será difícil de generalizar entre as classes de medicamentos (ou seja, recombinantes vs. derivados do plasma).

Os peritos também concordaram que o grau de imunogenicidade dos diferentes medicamentos foi adequadamente descrito de forma global com as alterações ao RCM propostas pelo PRAC, que realçam a relevância clínica do desenvolvimento de inibidores (em particular, os inibidores de baixo título comparados com os de título elevado), bem como a frequência de «muito frequentes» em DSTP e de «pouco frequentes» em DPT. Os peritos também sugeriram estudos que poderão caracterizar melhor as propriedades imunogénicas dos medicamentos com fator VIII (p. ex. estudos mecanísticos e observacionais).

Discussão

O PRAC considerou que, enquanto ensaio aleatorizado prospetivo, o estudo SIPPET evitou muitas das limitações de desenho dos estudos observacionais e baseados em registos efetuados até agora

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

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

para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP. Contudo, o PRAC considera que existem incertezas no que respeita aos resultados do estudo SIPPET que impedem a conclusão de que existe um maior risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP tratados com medicamentos com FVIIIr do que com medicamentos com FVIIIIdp estudados neste ensaio clínico, como detalhado em seguida:

- A análise do SIPPET não permite retirar conclusões específicas dos medicamentos, pois está relacionada apenas com um pequeno número de medicamentos com FVIII. O estudo não foi concebido e não teve poder estatístico para gerar dados específicos dos medicamentos suficientes e, por conseguinte, para retirar quaisquer conclusões sobre o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais. Especificamente, apenas 13 doentes (10% do braço de FVIII) receberam um medicamento com FVIIIr de terceira geração. Contudo, apesar da falta de dados robustos para sustentar riscos diferenciais entre os medicamentos com FVIIIr, não é possível excluir a existência de riscos diferenciais, pois trata-se de uma classe de medicamentos heterogénea com diferenças na composição e nas formulações. Por conseguinte, existe um elevado grau de incerteza quanto à extrapolação dos resultados do SIPPET para toda a classe de FVIIIr, em particular para os medicamentos com FVIIIr mais recentemente autorizados que não foram incluídos no ensaio SIPPET.
- O estudo SIPPET tem limitações metodológicas, com especial incerteza relativamente a se o processo de aleatorização (dimensão dos blocos de 2) poderá ter introduzido um viés de seleção no estudo.
- Também se verificaram desvios em relação ao protocolo final e ao plano de análise estatística. As preocupações estatísticas incluem o facto de não ter sido publicada nenhuma análise primária pré-especificada e o facto de o estudo ter sido interrompido precocemente após a publicação do estudo RODIN, que indicava que o Kogenate FS poderia estar associado a um risco aumentado de formação de inibidores. Embora isto não pudesse ter sido evitado, o término precoce de um ensaio sem ocultação levanta a possibilidade de viés do investigador e de inflação da probabilidade de detetar um efeito que não está presente.
- Os regimes de tratamento na UE são diferentes dos do estudo SIPPET. Por conseguinte, é questionada a relevância para a prática clínica na UE (e, como tal, para os medicamentos sujeitos a este procedimento). Não é certo se os resultados do SIPPET podem ser extrapolados para o risco de inibidores em DSTP na prática clínica atual na UE, pois a modalidade e a intensidade de tratamento foram sugeridas como fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores em estudos anteriores. É importante notar que os RCM na UE não incluem a profilaxia modificada (tal como definida no estudo SIPPET) como posologia autorizada e não é claro o impacto do desequilíbrio aparente na modalidade de tratamento de outras associações não especificadas nos resultados do SIPPET. Por conseguinte, permanece incerto se o mesmo risco diferencial de desenvolvimento de inibidores observado no estudo SIPPET será visível em populações de doentes tratadas em cuidados de rotina noutros países onde a modalidade de tratamento (ou seja, profilaxia primária) seja diferente da do estudo. Os pontos adicionais de esclarecimento fornecidos pelos autores do SIPPET não resolvem completamente esta incerteza.

Tendo considerado os resultados supracitados do SIPPET, a literatura publicada e todas as informações submetidas pelos titulares das AIM, bem como as opiniões expressas pelos peritos na reunião *ad hoc* de peritos, o PRAC concluiu que:

- O desenvolvimento de inibidores é um risco identificado dos medicamentos com FVIIIIdp e com FVIIIr. Embora os estudos clínicos de alguns medicamentos individuais tenham identificado números limitados de casos de desenvolvimento de inibidores, estes tendem a

ser estudos pequenos com limitações metodológicas ou estudos não adequadamente concebidos para avaliar este risco.

- Os medicamentos com FVIII são heterogêneos e não é possível excluir a plausibilidade de diferentes taxas de desenvolvimento de inibidores entre os medicamentos individuais.
- Estudos individuais identificaram uma vasta gama de desenvolvimento de inibidores entre os vários medicamentos, mas a comparabilidade direta dos resultados dos estudos é questionável devido à diversidade de métodos de estudo e de populações de doentes ao longo do tempo.
- O estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para medicamentos (incluindo os medicamentos mais recentemente autorizados) que não estão incluídos nesses estudos.
- Por fim, o PRAC observou que, até à data, a maioria dos estudos que avaliaram um risco diferencial de desenvolvimento de inibidores entre classes de medicamentos com FVIII sofre de uma variedade de potenciais limitações metodológicas e que, com base nos dados disponíveis considerados, não existem provas claras e consistentes para sugerir diferenças no risco relativo entre classes de medicamentos com FVIII. Especificamente, os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIII e FVIIIpd.

Face ao acima exposto, o PRAC recomendou as seguintes atualizações das secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM, bem como das secções 2 e 4 do Folheto Informativo para os medicamentos com FVIII indicados para o tratamento e a profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):

- A secção 4.4 do RCM deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre a importância clínica de monitorizar os doentes relativamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII (em especial, uma advertência acerca das consequências clínicas dos inibidores de baixo título em comparação com os de título elevado).
- No que respeita às secções 4.8 e 5.1 do RCM, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, essas afirmações devem ser retiradas. Os dados disponíveis apoiam uma frequência de desenvolvimento de inibidores do FVIII de «muito frequente» e «pouco frequente», respetivamente para os DSTP e os DPT, pelo que o PRAC recomenda que os RCM sejam alinhados com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos. Relativamente aos medicamentos para os quais a secção 4.2 contém a seguinte afirmação para os DSTP: «<Doentes sem tratamento prévio. A segurança e eficácia de {Nome (de fantasia)} em doentes sem tratamento prévio não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. >»», a frequência supra para os DSTP não deve ser implementada. Em relação à secção 5.1, qualquer referência a estudos de desenvolvimento de inibidores em DSTP e DPT deve ser eliminada, a menos que os estudos tenham sido realizados em conformidade com um Plano de Investigação Pediátrica ou forneçam provas robustas de uma frequência de inibidores nos DSTP que seja inferior a «muito frequente» ou, para os DPT, que seja

diferente de «*pouco frequente*» (como estabelecido nos anexos do relatório de avaliação do PRAC).

Na sequência da avaliação da totalidade das respostas submetidas pelo titular da AIM do susoctocog alfa (Obizur), o PRAC entende que o resultado deste procedimento de consulta no âmbito do artigo 31.º não se aplica a este medicamento, tendo em conta a indicação de Obizur (hemofilia A adquirida devido a anticorpos inibitórios contra o FVIII endógeno) e a diferente população-alvo.

Relação benefício-risco

Com base nos dados atuais do estudo SIPPET, bem como nos dados dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM e nas opiniões expressas pelos peritos da reunião *ad hoc* de peritos, o PRAC concordou que os dados atuais não fornecem provas claras e consistentes de quaisquer diferenças estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre os medicamentos com FVIIIr e FVIIIIdp. Não é possível retirar nenhuma conclusão sobre qualquer papel do FVW na proteção contra o desenvolvimento de inibidores.

Dado que se trata de medicamentos heterogêneos, isto não exclui que os medicamentos individuais sejam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores em estudos futuros ou em curso de DSTP.

Estudos individuais identificaram uma vasta gama de frequência de inibidores em DSTP entre os vários medicamentos e o estudo SIPPET não foi concebido para diferenciar entre medicamentos individuais em cada classe. Devido aos métodos de estudo e populações de doentes muito diferentes que foram estudadas ao longo do tempo e aos resultados inconsistentes entre os estudos, o PRAC verificou que a totalidade dos dados não corrobora uma conclusão de que os medicamentos com fator VIII recombinante, enquanto classe, impõem um maior risco de desenvolvimento de inibidores do que a classe derivada do plasma.

Além disso, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente na sua informação do medicamento uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, com a frequência de «muito frequente» e «pouco frequente» respetivamente para os DSTP e os DPT, o PRAC recomenda que os RCM sejam alinhados com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos com FVIII indicados para o tratamento e a profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acordadas (secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM).

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC durante a reunião do PRAC de maio de 2017, o titular da AIM (LFB Biomedicaments) expressou o seu desacordo com a recomendação inicial do PRAC.

Tendo em consideração os fundamentos detalhados fornecidos pelo titular da AIM, o PRAC efetuou uma nova avaliação dos dados disponíveis no contexto do reexame.

Discussão do PRAC relativamente aos fundamentos para o reexame

O estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número limitado de medicamentos com FVIII. Devido à

heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para medicamentos (incluindo os medicamentos mais recentemente autorizados) que não estão incluídos nesses estudos. Os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIIIr e FVIIIIdp.

Globalmente, o PRAC mantém as suas conclusões de que a secção 4.8 do RCM deve refletir informações harmonizadas sobre a frequência para medicamentos com FVIII em DSTP e DPT, a menos que seja demonstrado outro intervalo de frequências para um medicamento específico através de estudos clínicos robustos cujos resultados devem ser resumidos na secção 5.1.

Consulta de peritos

O PRAC consultou uma reunião *ad hoc* de peritos acerca de alguns dos aspetos que fizeram parte dos fundamentos detalhados submetidos pela LFB Biomedicaments.

Globalmente, o grupo de peritos apoiou as conclusões iniciais do PRAC e concordou que a informação do medicamento proposta fornece um nível adequado de informação para comunicar apropriadamente aos prescritores e aos doentes o risco de desenvolvimento de inibidores. Não foi recomendada nenhuma comunicação adicional sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores, para além da informação do medicamento, nem nenhuma medida adicional de minimização do risco.

O grupo também acordou que não devem ser incluídos no RCM dados específicos sobre a frequência de inibidores para cada medicamento, pois os estudos disponíveis não têm um poder estatístico adequado para retirar conclusões precisas sobre a frequência absoluta para cada medicamento ou acerca da frequência relativa dos inibidores entre os medicamentos.

Os peritos realçaram que a colaboração entre o meio académico, a indústria e os reguladores deve ser encorajada para recolher dados harmonizados através de registos.

Conclusões do PRAC

Em conclusão, após a avaliação inicial e o procedimento de reexame, o PRAC mantém a sua conclusão de que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento (secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM).

O PRAC adotou uma recomendação em 1 de setembro de 2017 que foi em seguida examinada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativamente aos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante (ver Anexo I e Anexo A).
- O PRAC considerou a totalidade dos dados submetidos no que respeita ao risco de desenvolvimento de inibidores para as classes de medicamentos com FVIII recombinante ou derivado do plasma, em doentes sem tratamento prévio (DSTP). Isto incluiu a literatura publicada (estudo SIPPET⁶), dados gerados em ensaios clínicos individuais e uma variedade

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

de estudos observacionais submetidos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, incluindo os dados gerados em grandes estudos multicêntricos de coorte, dados submetidos pelas autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros da UE, bem como respostas fornecidas pelos autores do estudo SIPPET. O PRAC também considerou os fundamentos submetidos pela LFB Biomedicaments como base para o seu pedido de reexame da recomendação do PRAC e as opiniões de duas reuniões de peritos realizadas em 22 de fevereiro e 3 de agosto de 2017.

- O PRAC observou que o estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número total limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para os medicamentos que não estão incluídos nesses estudos.
- O PRAC também considerou que os estudos realizados até à data sofrem de uma variedade de limitações metodológicas e que, em última análise, não existem provas claras e consistentes para sugerir diferenças nos riscos relativos entre classes de medicamentos com FVIII com base nos dados disponíveis. Especificamente, os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIIIR e FVIIIDp. Dado que se trata de medicamentos heterogêneos, isto não exclui que os medicamentos individuais sejam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores em estudos futuros ou em curso de DSTP.
- O PRAC observou que a eficácia e a segurança dos medicamentos com fator VIII como indicados no tratamento e na profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A foram estabelecidas. Com base nos dados disponíveis, o PRAC considerou que eram necessárias atualizações dos RCM para os medicamentos com FVIII: a secção 4.4 deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre a importância clínica de monitorizar os doentes relativamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII. No que respeita às secções 4.8 e 5.1, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente uma referência a dados ou resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Os resultados de estudos clínicos não suficientemente robustos (p. ex. que sofrem de limitações metodológicas) não devem ser refletidos na informação do medicamento para os medicamentos com FVIII. O PRAC recomendou alterações à informação do medicamento em conformidade. Além disso, uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, com a frequência de «muito frequente» e «pouco frequente» respetivamente para os DSTP e os DPT, o PRAC recomendou que a informação do medicamento desses medicamentos seja alinhada com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante permanece favorável e recomendou alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.