

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje nominalno 250/500/1000/2000/3000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa).

Humani koagulacijski faktor VIII je izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo (rDNA) v ledvičnih celicah mladičev hrčkov, ki vsebujejo gen za humani faktor VIII.

- 1 ml zdravila Helixate NexGen 250 i.e. vsebuje približno 100 i.e. (250 i.e./ 2,5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Helixate NexGen 500 i.e. vsebuje približno 200 i.e. (500 i.e./ 2,5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Helixate NexGen 1000 i.e. vsebuje približno 400 i.e. (1000 i.e./ 2,5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Helixate NexGen 2000 i.e. vsebuje približno 400 i.e. (2000 i.e./ 5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.
- 1 ml zdravila Helixate NexGen 3000 i.e. vsebuje približno 600 i.e. (3000 i.e./ 5 ml) rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa) po rekonstituciji z vodo za injekcije.

Jakost zdravila (i.e.) se določa z enostopenjskim testom strjevanja krvi, v primerjavi z FDA mega-standardom, ki je bil umerjen v mednarodnih enotah (i.e.) glede na standard SZO.

Specifična aktivnost zdravila Helixate NexGen je približno 4000 i.e./mg beljakovine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (sistem Bio-Set)

Prašek: suh bel do rahlo rumen prašek ali pogača

Vehikel: voda za injekcije, bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato ni indiciran za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Zdravilo je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard SZO za zdravlila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih (glede na aktivnost v normalni humani plazmi) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da ena mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča aktivnost faktorja VIII v plazmi za 1,5 - 2,5 % normalne aktivnosti. Potrebni odmerek se izračuna z uporabo naslednje formule:

I.
$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeni dvig faktorja VIII (\% normalne vrednosti)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Pričakovani dvig faktorja VIII (\% normalne vrednosti)} = \frac{2 \times \text{dani odmerek (i.e.)}}{\text{telesna masa (kg)}}$$

Odmerek, pogostnost in trajanje nadomestnega zdravljenja je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (odvisno od telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta in obsega krvavitve, prisotnosti zaviralcev in od želene ravni faktorja VIII).

V naslednji preglednici so navodila glede minimalnih ravni faktorja VIII v krvi. V primeru pojava navedenih krvavitev, aktivnost faktorja VIII v določenem obdobju ne sme pasti pod dano raven (% normalne vrednosti):

Preglednica 1: Smernice za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja VIII (%) (i.e./dl)	Pogostost odmerjanja (ure)/ trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitev		
zgodnje krvavitve v sklepe, mišice ali ustno votlino	20 - 40	Ponavljajte vsakih 12 do 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev (glede na bolečino) ne ustavi oz. se rana ne zaceli.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 - 60	Ponavljajte vsakih 12 do 24 ur, 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in onespoblenost.
življenjsko ogrožajoče krvavitve (npr. intrakranialna krvavitev, krvavitev v grlo, huda abdominalna krvavitev)	60 - 100	Ponavljajte vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost za bolnika ni odpravljena.
Kirurški posegi		
<i>manjši posegi</i> tudi izdrtje zob	30 - 60	Vsaki 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
<i>večji posegi</i>	80 - 100 (pred in po posegu)	a) z bolusnimi infuzijami Ponavljajte infuzijo vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli; nato nadaljujte zdravljenje vsaj še naslednjih 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII na 30 do 60 % (i.e./dl). b) s kontinuirano infuzijo Pred kirurškim posegom je treba povečati aktivnost faktorja VIII z začetno bolusno infuzijo ter takoj nadaljujte s kontinuirano infuzijo (i.e./kg/h), ki je prilagojena glede na bolnikov dnevni očistek in zelene ravni faktorja VIII (vsaj 7 dni).

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja naj bosta določena glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. V določenih primerih so lahko potrebni večji odmerki od izračunanih, še posebej na začetku zdravljenja.

Za ugotavljanje primerne odmerka in pogostosti dajanja infuzij se med zdravljenjem svetuje redno določanje ravni faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje poteka nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII v plazmi). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnem razpolovnem času zdravila in času okrevanja.

Kontinuirana infuzija

Za izračun začetne hitrosti infundiranja se lahko očistek določi iz krivulje razpada pred kirurškim posegom ali pa tako, da se izhaja iz povprečne populacijske vrednosti (3 - 3,5 ml/h/kg) in se jo nato ustrezno prilagodi.

Hitrost infundiranja (v i.e./kg/h) = očistek (v ml/h/kg) × zelena raven faktorja VIII (v i.e./ml)

Za kontinuirano infuzijo so klinično in *in vitro* stabilnost prikazali z uporabo premičnih črpalk s PVC zbiralnikom. Zdravilo Helixate NexGen kot pomožno snov vsebuje majhno količino polisorbata 80, za katerega je znano, da poveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materialov. To je treba upoštevati pri uporabi kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. zdravila Helixate NexGen na kg telesne mase vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, pa bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Helixate NexGen pri otrocih vseh starosti sta bili dokazani. Podatki so bili pridobljeni v kliničnih preskušanjih pri 61 otrocih, mlajših od 6 let in neintervencijskih kliničnih preskušanjih pri otrocih vseh starosti.

Bolniki z zaviralci

Pri bolnikih je treba spremljati ali je prišlo do nastanka zaviralcev faktorja VIII. Če se z odmerkom zdravila ne doseže pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi, ali se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je treba preveriti ali je v bolnikovi krvi prisoten zaviralec faktorja VIII. Če je raven zaviralca manjša kot 10 Bethesda enot (BE) na mililiter, ga je možno nevtralizirati z dodatnim rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIII in nadaljevati klinično učinkovito zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen. Ob prisotnosti zaviralca so potrebni odmerki različni in jih je treba prilagajati glede na klinični odgovor in spremljati aktivnost faktorja VIII v plazmi. Pri bolnikih s titrom zaviralca nad 10 BE ali pozitivno anamnezo je treba razmisliti o uporabi (aktiviranega) koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) ali zdravila z aktiviranim rekombinantnim faktorjem VII (rFVIIa). Ta zdravljenja morajo potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Helixate NexGen je treba injicirati intravensko 2 do 5 minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja: 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Zdravilo Helixate NexGen se lahko uporabi kot kontinuirana infuzija. Hitrost infundiranja je treba izračunati glede na očistek in zeleno raven FVIII.

Primer: za bolnika teškega 75 kg z očistkom 3 ml/h/kg bi bila začetna hitrost infundiranja 3 i.e./h/kg, da bi dosegli 100 % raven FVIII. Za izračun hitrosti infundiranja v ml/h se hitrost infundiranja i.e./h/kg pomnoži s kg telesne mase/koncentracija raztopine (i.e./ml).

Preglednica 2: Primer izračuna hitrosti infundiranja kontinuirane infuzije po začetni bolusni injekciji

	želena raven FVIII v plazmi	hitrost infundiranja i.e./h/kg	hitrost infundiranja za 75 kg bolnika ml/h		
očistek: 3 ml/h/kg			koncentracije raztopin rFVIII 100 i.e./ml 200 i.e./ml 400 i.e./ml		
	100 % (1 i.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 i.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 i.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Večje hitrosti infundiranja so lahko potrebne pri večjih krvavitvah ali obsežni poškodbi tkiva med kirurškimi posegi, kadar je očistek povečan.

Po začetni 24-urni kontinuirani infuziji, je treba vsak dan preračunati očistek na podlagi izmerjene ravni FVIII in hitrosti infundiranja z uporabo naslednje enačbe:

očistek = hitrost infundiranja/dejanska raven FVIII.

Med kontinuirano infuzijo je treba infuzijske vreče zamenjati vsakih 24 ur.

Za navodila, glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- znane alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin miši in hrčkov ter poleg faktorja VIII tudi sledi humanih beljakovin (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da naj takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivosti, ki vključujejo koprivnico, navzeo, generalizirano urtikarijo, tščanje v prsnem košu, zasoplost, hipotenzijo in anafilakso. V primeru šoka je treba začeti s standardnimi ukrepi za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dneh izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji o uporabi kontinuirane infuzije pri kirurških posegih so tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja uporabili heparin.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi, katerim se je strjevanje krvi normaliziralo z zdravljenjem s faktorjem VIII, obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije. Povečanje ravni faktorja VIII po uporabi, zlasti pri tistih s prisotnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Pri bolnikih je treba oceniti in spremljati dejavnike tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kanal (CVK), je treba upoštevati tveganje za s CVK povezanimi zapleti kot so lokalne okužbe, bakteriemija in tromboza na mestu katetrizacije.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeleži ime zdravila in številka serije, da je mogoča sledljivost med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila Helixate NexGen z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije na živalih o vplivu zdravila Helixate NexGen na sposobnost razmnoževanja niso bile narejene.

Nosečnost in dojenje

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni, zato se ga med nosečnostjo in dojenjem sme uporabljati le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Helixate NexGen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravilih, ki vsebujejo rekombinantni faktor VIII, so poročali o preobčutljivosti ali alergijskih reakcijah (ki lahko vključujejo angioedem, sklenje in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, pordelost, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, zasoplost), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi do šoka). Pogosto se pojavijo kožne reakcije, medtem ko se poslabšanje do pojava hude anafilakse (vključno s šokom) pojavi redko.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Helixate NexGen, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je prednostni izraz po klasifikaciji MedDRA).

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov

MedDRA Standard Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki / neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII (PNB)*		zaviranje faktorja VIII (PZB)*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu infudiranja		z infundiranjem povezane febrilne reakcije (pireksija)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne kožne reakcije (pruritus, urtikarija in osip)		sistemske preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaktična reakcija, navzea, nenormalen krvni tlak in omotica)	
Bolezni živčevja					disgevizija

* Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s F VIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenega učinka pri otrocih enaki kot pri ostalih populacijah bolnikov, razen glede nastanka zaviralcev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnim fiziološkim delovanjem. Po infundiranju bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Nato trombin pretvori fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi znižane ravni faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa so posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se poveča raven faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno zmanjša pomanjkanje faktorja VIII in se zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Farmakodinamični učinki

Za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII se običajno uporablja *in vitro* metoda določanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), ki je pri vseh hemofilikih podaljšan. Stopnja in trajanje normalizacije APTČ sta po uporabi zdravila Helixate NexGen podobna kot pri faktorju VIII, pridobljenim iz plazme.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji pri odraslih bolnikih s hemofilijo A, pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, se je pokazalo, da se zdravilo Helixate NexGen lahko uporablja kot kontinuirana infuzija pri kirurških posegih (pred, med in po posegu). V tej študiji so za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah uporabili heparin.

Preobčutljivost

V študijah ni pri nobenem od bolnikov nastal klinično pomemben titer protiteles proti beljakovinom miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam obstaja možnost alergijskih reakcij na sestavine zdravila, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indukcija imunske tolerance (ITI – Immune Tolerance Induction)

Podatke o indukciji imunske tolerance so zbrali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so nastali zaviralci faktorja VIII. Retrospektivni pregled je bil narejen pri 40 bolnikih, v prospektivno klinično študijo na pobudo raziskovalca, pa je bilo vključenih 39 bolnikov. Podatki kažejo, da se zdravilo Helixate NexGen uporablja za indukcijo imunske tolerance. Pri bolnikih, pri katerih je bila imunska toleranca dosežena, je bilo mogoče krvavitve znova preprečiti ali nadzorovati z zdravilom Helixate NexGen, bolniki pa so lahko nadaljevali s profilaktičnim zdravljenjem kot vzdrževalnim zdravljenjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz analize podatkov o *in vivo* uporabnosti zdravila pri predhodno zdravljenih bolnikih z zdravilom Helixate NexGen so ugotovili, da 1 i.e. na kilogram telesne mase povprečno zviša aktivnost faktorja VIII za 2 %. Rezultati so podobni kot pri faktorju VIII, pridobljenim iz humane plazme.

Porazdelitev in izločanje

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se maksimalna aktivnost faktorja VIII zmanjšuje dvofazno eksponentno, razpolovni čas je približno 15 ur. To je podobno kot pri faktorju VIII, pridobljenem iz plazme, kjer je povprečni razpolovni čas približno 13 ur. Dodatni farmakokinetični parametri za bolusno injekcijo zdravila Helixate NexGen so: povprečni čas zadrževanja [PČZ (0 - 48)] približno

22 ur in očistek približno 160 ml/h. Povprečni začetni očistek pri 14-ih odraslih bolnikih pri katerih je bil narejen večji kirurški poseg in so dobili kontinuirano infuzijo, je 188 ml/h, kar ustreza 3,0 ml/h/kg (razpon 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tudi pri uporabi odmerkov, ki so bili nekajkrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (glede na telesno maso) pri različnih laboratorijskih živalih (miš, podgana, kunec in pes) niso opazili nobenih akutnih ali subakutnih toksičnih učinkov zdravila Helixate NexGen.

Specifične študije s ponavljajočimi odmerki oktokoga alfa na sposobnost razmnoževanja, kronično toksičnost in kancerogeni potencial niso bile narejene zaradi pričakovanega imunskega odgovora na heterologne beljakovine pri vseh ne-humanih sesalcev.

Študije mutagenega potenciala zdravila Helixate NexGen niso bile narejene, ker pri predhodniku zdravila Helixate NexGen v *in vitro* in *in vivo* študijah niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Za rekonstitucijo in infundiranje zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor. Če se uporabi drug pribor, je lahko zdravjenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII na notranje stene nekaterih priborov za infundiranje neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

V *in vitro* študijah je bilo zdravilo v PVC vrečkah za kontinuirano infuzijo, pri temperaturi 30 °C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur. V *in vitro* študijah je bilo zdravilo po rekonstituciji kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Eno pakiranje zdravila Helixate NexGen vsebuje:

- 1 vialo s praškom (10 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- 1 vialo z vehiklom (6 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- dodatno pakiranje, ki vsebuje:
 - 1 pribor za prenos filtra 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 pribor za vensko punkcijo
 - 1 injekcijsko brizgo po 5 ml za enkratno uporabo
 - dva alkoholna tampona za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Podrobnejša navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priloženo zdravilu Helixate NexGen.

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

Prašek zdravila Helixate NexGen se lahko rekonstituirale s priloženim vehiklom (2,5 ml (za 250 i.e., 500 i.e. in 1000 i.e.)) ali 5 ml (za 2000 i.e. in 3000 i.e.) vode za injekcije). Za prenos uporabite priložen sterilni pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

Previdno obračajte vialo, dokler se ves prašek ne raztopi. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pred uporabo je treba zdravilo za parantalno uporabo vizualno pregledati, če so v njem delci in če se je spremenila barva. Ne uporabite zdravila Helixate NexGen, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Po rekonstituciji raztopino filtrirajte skozi pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom v sterilno injekcijsko brizgo (igla in injekcijska brizga sta priloženi). Zdravilo Helixate NexGen se lahko rekonstituirale in uporablja le s sestavnimi deli, priloženimi v vsakem pakiranju.

Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo filtrirati, da se odstrani morebitne delce v raztopini. Pri filtriranju je treba uporabiti adapter Mix2Vial.

Za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 4. avgust 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 6. avgust 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠCANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

Bayer Corporation (imetnik licence)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
ZDA

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. vsebuje (250 i.e./ 2,5 ml) = 100 i.e. oktokoga alfa na ml po rekonstituciji

Zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. vsebuje (500 i.e./ 2,5 ml) = 200 i.e. oktokoga alfa na ml po rekonstituciji

Zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. vsebuje (1000 i.e./ 2,5 ml) = 400 i.e. oktokoga alfa na ml po rekonstituciji

Zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. vsebuje (2000 i.e./ 5 ml) = 400 i.e. oktokoga alfa na ml po rekonstituciji

Zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. vsebuje (3000 i.e./ 5 ml) = 600 i.e. oktokoga alfa na ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbitat 80, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 viala, ki vsebuje 2,5 ml vode za injekcije

1 viala, ki vsebuje 5 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, enkratni odmerek za injiciranje

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če se hrani pri sobni temperaturi):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko do 12 mesecev shranjujete pri temperaturi do 25 °C do navedenega datuma izteka roka uporabnosti. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na zunanji ovojnini. Zdravilo je treba po rekonstituciji uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOV, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Helixate NexGen 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 3000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 100 i.e./ml)
500 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 200 i.e./ml)
1000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 400 i.e./ml)
2000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 400 i.e./ml)
3000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 600 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S 2,5 ML ali 5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Navodila za rekonstitucijo zdravila Helixate NexGen so navedena v navodilu za uporabo. Uporabite celotno vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml [za rekonstitucijo jakosti 250/500/1000 i.e.]

5 ml [za rekonstitucijo jakosti 2000/3000 i.e.]

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Helixate NexGen 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Helixate NexGen 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen
3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Helixate NexGen vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Zdravilo Helixate NexGen se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato se ne sme uporabljati za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen

Ne uporabljajte zdravila Helixate NexGen

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če glede navedenega niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Helixate NexGen in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate občutek tiščanja v prsnem košu, vrtoglavico, omedlevico, občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični ko vstanete, je možno, da imate redko, hudo nenadno alergijsko reakcijo na to zdravilo (t.i. anafilaktično reakcijo). V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite medicinsko pomoč.
- se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka tega zdravila ne ustavi. Nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi

zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom Helixate NexGen ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.

- je pri vas že kdaj prišlo do nastanka zaviralcev faktorja VIII, obstaja pri zamenjavi enega zdravila s faktorjem VIII z drugim zdravilom s faktorjem VIII, tveganje za ponovni nastanek zaviralcev.
- so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca.
- je pri vas za vnos zdravila Helixate NexGen potreben centralni venski kateter (CVK). Obstaja lahko tveganje za zaplete, povezane s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Zdravnik bo morda želel opraviti preiskave, da preveri ali predpisani odmerek tega zdravila zagotavlja ustrezno raven faktorja VIII.

Druga zdravila in zdravilo Helixate NexGen

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila n previdnostni ukrepi veljajo za bolnike vseh starosti, odrasle in otroke.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Izkušenj glede plodnosti ali uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Ni verjetno, da bi zdravilo Helixate NexGen vplivalo na plodnost bolnikov ali bolnic, saj je zdravilna učinkovina v telesu naravno prisotna.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso opazili.

Zdravilo Helixate NexGen vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeležite ime zdravila in številko serije.

3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje krvavitve

Zdravnik bo izračunal velikost in pogostost dajanja odmerka tega zdravila, ki ga potrebujete, da se pri vas doseže želena raven faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerek in pogostost dajanja odmerka tega zdravila prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. Koliko zdravila Helixate NexGen morate uporabiti in kako pogosto je odvisno od več dejavnikov, kot so:

- vaša telesna masa
- stopnja motnje strjevanja krvi
- mesta krvavitve in kako resna je krvavitev
- prisotnosti zaviralcev faktorja VIII in titra zaviralcev
- želene raven faktorja VIII.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Helixate NexGen uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, danega vsakih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustreznih ravni faktorja VIII je priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je treba potek nadomestnega zdravljenja skrbno spremljati s testom strjevanja krvi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Helixate NexGen se lahko uporablja pri otrocih vseh starosti.

Če krvavitev ni nadzorovana

Če želena raven faktorja VIII v plazmi ni dosežena, oziroma se krvavitev kljub ustreznemu odmerku ne ustavi, je prišlo do nastanka zaviralcev faktorja VIII. To mora preveriti izkušen zdravnik. Če menite, da je učinek tega zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Bolniki z zaviralci

Če vam je zdravnik povedal, da so pri vas nastali zaviralci faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek tega zdravila kot doslej. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko zdravnik odloči za drugo zdravilo, koncentrat faktorja VIIa ali koncentrat (aktiviranega) protrombinskega kompleksa.

Dodatno zdravljenje vam mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo A. Posvetujte se z zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še kakršne koli dodatne informacije.

Ne povečajte odmerka tega zdravila, ki ga uporabljate za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Trajanje zdravljenja

Zdravnik vam bo svetoval, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo. Običajno je nadomestno zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen potrebno celo življenje.

Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen

To zdravilo je namenjeno za injiciranje v veno, 2 do 5 minut, kar je odvisno od skupne količine in vašega počutja. Uporabiti ga je treba v 3 urah po rekonstituciji.

Kako pripraviti zdravilo Helixate NexGen za uporabo

Uporabite samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju tega zdravila. Če teh sestavnih delov ne morete uporabiti, se posvetujte z zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.

Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. **Za filtriranje** uporabite adapter Mix2Vial.

Tega zdravila **ne smete** mešati z drugimi raztopinami za infundiranje. Ne uporabljajte raztopine, ki vsebuje vidne delce ali je motna. Natančno upoštevajte navodila zdravnika in **podrobnejša navodila za rekonstitucijo in uporabo zdravila, ki so na koncu tega navodila.**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen, kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen, kot bi smeli, o tem obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Helixate NexGen

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte v rednih presledkih, kot vam je svetoval zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Helixate NexGen

Ne prenehajte uporabljati zdravila Helixate NexGen, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **preobčutljivostne reakcije** ali anafilaktični šok (redki neželeni učinek). Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.«

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- osip/srbečica
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. pekoča bolečina, prehodna rdečina)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- preobčutljivostne reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije (ki lahko vključujejo izpuščaj, navzeo, koprivnico, angioedem, mrzlico, pordelost, glavobol, letargijo, zasoplost ali težave pri dihanju, nemir, tahikardijo, šumenje ali anafilaktični šok, npr. tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje, omotica in občutek siljenja na bruhanje in blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, ko vstanete)
- zvišana telesna temperatura

Neznana (pogostost ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- disgeuzija (neobičajen okus)

Če opazite katerega od naslednjih simptomov med injiciranjem/infundiranjem:

- tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, ko vstanete)
- občutek siljenja na bruhanje

to lahko pomeni zgodnje opozorilo za pojav preobčutljivosti in anafilaktičnih reakcij.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Preobčutljivostne reakcije

V kliničnih preskušanjih pri nobenem izmed bolnikov niso opazili klinično pomembnega titra protiteles proti beljakovinom miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Pri nekaterih bolnikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij na snovi, ki jih vsebuje zdravilo, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, lahko zdravilo v zunanji ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Na zunanji ovojnini morate navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne shranjujte** v hladilniku. Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne smete** uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila **ne smete** odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Helixate NexGen

Prašek

Zdravilna učinkovina je človeški koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo. Ena viala zdravila Helixate NexGen vsebuje nominalno 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. oktokoga alfa.

Druge sestavine zdravila so glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80 in saharoza (glejte zadnji odstavek poglavja 2).

Vehikel

voda za injekcije

Izgled zdravila Helixate NexGen in vsebina pakiranja

Zdravilo Helixate NexGen je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pribor za rekonstitucijo in uporabo je priložen v vsakem pakiranju tega zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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) 631-1835

Ireland

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,
Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT
Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

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

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43-(0)1-80101-2463

Polska

CSL Behring sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.
Tel: +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46-(0)8-54496670

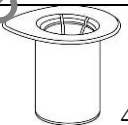
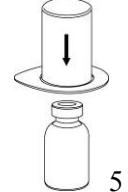
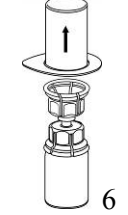
United Kingdom

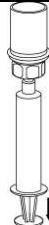
CSL Behring UK Limited
Tel: +44(0)1444 447405

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Detailed instructions for reconstitution and administration of Helixate NexGen using the Mix2Vial adapter:

1.	Roke se temeljito umijte z milom in toplo vodo.	
2.	Z rokami ogrejte obe neodprti viali na primerno temperaturo (ne več kot 37 °C).	
3.	Preverite, da sta zamaška vial z zdravilom in vial z vehiklom odstranjena in da sta zaporki obrisani z aseptično raztopino in pustite, da se pred odprtjem pakiranja Mix2Vial posuši.	
4.	Odstranite pokrov s pakiranja Mix2Vial. Ne vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota!	
5.	Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto površino in jo trdno primite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.	
6.	Previdno odstranite pretisni omot iz kompleta Mix2Vial tako, da držite obroč, in potegnite navpično navzgor. Pazite, da potegnete samo pretisni omot in ne kompleta Mix2Vial.	
7.	Položite vialo z zdravilom na ravno in trdno površino. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, obrnite in potisnite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.	
8.	Z eno roko obrnite komplet Mix2Vial na strani kjer je zdravilo, z drugo roko pa na strani kjer je vehikel in razstavite komplet na dva dela z odvijanjem v nasprotni smeri urnih kazalcev. Vialo z vehiklom z modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.	
9.	Vialo z zdravilom s prozornim adapterjem nežno obračajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno preglejte, če so v njej prisotni delci in če se je spremenila barva. Ne uporabite raztopine, če vsebuje vidne delce ali je motna.	

10.	Potegnite zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, pritrdite injekcijsko brizgo na Mix2Vial Luer Lock s privijanjem v smeri urinih kazalcev. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.		10
11.	Medtem ko pritiskate bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in počasi vlecite bat injekcijske brizge, da se injekcijska brizga napolni z raztopino.		11
12.	Sedaj ko je raztopina v injekcijski brizgi, trdno primite injekcijsko brizgo (bat injekcijske brizge naj gleda navzdol) in odstranite prozoren Mix2Vial adapter z injekcijske brizge z odvijanjem v nasprotni smeri urinih kazalcev. Injekcijsko brizgo držite pokončno in potiskajte bat toliko časa, da v injekcijski brizgi ne bo več zraka.		12
13.	Namestite prevezo na roko.		
14.	Določite mesto injiciranja in kožo očistite z alkoholnim tamponom..		
15.	Punktirajte veno in z obližem pritrdite pribor za vensko punkcijo.		
16.	Pustite, da kri teče nazaj k odprtemu koncu pribora za vensko punkcijo in nato pritrdite injekcijsko brizgo z raztopino. Zagotovite, da kri ne teče v injekcijsko brizgo.		
17.	Odstranite prevezo.		
18.	Raztopino injicirajte v veno 2 do 5 minut; pri tem bodite ves čas pozorni na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena vašemu počutju, vendar ne injicirajte hitreje kot 2 ml na minuto).		
19.	Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo injekcijsko brizgo z zdravilom, rekonstituiranim po postopku, ki je opisan zgoraj.		
20.	Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za vensko punkcijo in injekcijsko brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu injiciranja še približno dve minuti pritiskajte blazinico. Nato mesto injiciranja prekrijte z majhno kompresijsko obvezo in, če je potrebno, tudi z obližem.		

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Zdravljenje kongenitalne hemofilije trenutno temelji na profilaktični ali nadomestni terapiji na zahtevo s koagulacijskim faktorjem VIII (FVIII). Nadomestno zdravljenje s FVIII je na splošno mogoče razvrstiti v dve široki skupini izdelkov; plazemski (pdFVIII) in rekombinantni (rFVIII) FVIII. V Evropski uniji ima dovoljenje za promet niz zdravil s pdFVIII in rFVIII.

Glavni zaplet zdravljenja s FVIII je pojav aloprotiteles IgG (zaviralcev), ki nevtralizirajo aktivnost FVIII, kar onemogoči obvladovanje krvavit. Zdravljenje bolnikov, pri katerih so se pojavili zaviralci, zahteva skrbno individualno obravnavo in je lahko brez odziva.

Zdravljenje s pdFVIII in rFVIII lahko privede do pojava zaviralcev (ki se dokažejo z Nijmegenovo metodo v testu Bethesda in so opredeljeni kot $\geq 0,6$ Bethesda enot (BU) pri „nizkem titru“ in > 5 BU pri „visokem titru“ zaviralcev).

Pojav zaviralcev pri bolnikih s hemofilijo A, ki so prejeli zdravila s FVIII, se večinoma pojavlja pri predhodno nezdravljenih bolnikih (PUP; previously-untreated patients) ali pri minimalno zdravljenih bolnikih (MTP; minimally treated patients), ki so še vedno v prvih 50 dneh izpostavljenosti zdravljenju. Pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP) se zaviralci manj pogosto pojavijo.

Znane dejavnike tveganja za pojav zaviralcev lahko združimo v dejavnike, povezane z bolniki in zdravljenjem:

- dejavniki tveganja, povezani z bolniki, obsegajo vrsto mutacije gena F8, resnost hemofilije, etnično pripadnost, družinsko anamnezo pojava zaviralcev in morda sestavo HLA-DR (humani levkocitni antigen – povezan z antigenom D);
- dejavniki, povezani z zdravljenjem, vključujejo intenzivnost izpostavljenosti, število dni izpostavljenosti, nižjo starost pri prvem zdravljenju in zdravljenje na zahtevo ter predstavljajo večje tveganje kot profilaksa, zlasti v zvezi z opozorilnimi signali, kot so travma ali kirurški poseg.

Ni še povsem jasno, ali obstajajo pomembne razlike v tveganju za pojav zaviralcev med različnimi vrstami zdravil za nadomeščanje FVIII. Razlike med zdravili v vsakem razredu FVIII in posledično različna tveganja med posameznimi zdravili so biološko verjetne. Razred pdFVIII sestavljajo zdravila z Von Willebrandovim faktorjem (VWF) ali brez njega, pri čemer zdravila z VWF vsebujejo različne odmerke VWF. Nekatere eksperimentalne študije so nakazale, da VWF prepreči antigen-predstavitvenim celicam, da bi prepoznale epitope FVIII, s čimer se imunogenost zmanjša, čeprav je to še vedno teoretično. VWF ni prisoten pri rFVIII, vendar je v razredu rFVIII znatna heterogenost, na primer zaradi različnih proizvodnih postopkov, saj je bil v zadnjih 20 letih proizveden širok nabor zdravil različnih izdelovalcev. Različni proizvodni postopki (vključno z različnimi celičnimi linijami, ki se uporabljajo za pripravo zdravil rFVIII) lahko teoretično vodijo do različne imunogenosti.

Maja 2016 je bilo v reviji New England Journal of Medicine¹ objavljeno neslepo, randomizirano nadzorovano preskušanje, namenjeno obravnavi pojavnosti zaviralcev pri zdravljenju z dvema razredoma zdravil (pdFVIII in rFVIII). To preskušanje, imenovano študija SIPPET („Študija zaviralcev pri malih otrocih, izpostavljenih zdravilom iz plazme“), je bilo opravljeno za ocenitev relativnega tveganja za zaviralce pri bolnikih, zdravljenih s pdFVIII, v primerjavi z rFVIII. Ugotovili so, da je pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z rFVIII, za 87 % večja pojavnost vseh zaviralcev kot pri bolnikih, zdravljenih s pdFVIII (ki je vseboval VWF) (razmerje ogroženosti 1,87; 95-odstotni IZ od 1,17 do 2,96).

¹ F. Peyvandi et al. “A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A” N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

Družba Paul-Ehrlich-Institut iz Nemčije je 6. julija 2016 sprožila napotitev na podlagi člena 31 Direktive 2001/83/ES in podatkov o farmakovigilanci in zaprosila odbor PRAC, da oceni možen učinek rezultatov študije SIPPET na dovoljenja za promet z zdravili s FVIII in izda priporočilo, ali je treba ta dovoljenja ohraniti, spremeniti, začasno prekiniti ali preklicati ali pa je treba izvajati ukrepe za zmanjšanje tveganja. Napotitev se osredotoča na tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Po nedavni objavi študije SIPPET so morali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom oceniti morebitni učinek rezultatov študije in drugih pomembnih varnostnih podatkov o pojavu zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih na dovoljenja za promet z njihovim zdravilom s FVIII in preučiti ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Vodilni avtorji študije SIPPET so bili pozvani, naj odgovorijo na seznam vprašanj v zvezi z metodami v študiji in ugotovitvami ter predstavijo svoje sklepe na plenarnem zasedanju odbora PRAC februarja 2017. Informacije, ki so jih predložili vodilni avtorji študije SIPPET med napotitvijo, je odbor PRAC upošteval pri oblikovanju mnenja.

Klinična razprava

Objavljene opazovalne študije

Odgovori imetnikov dovoljenja za promet so se nanašali na vrsto objavljenih opazovalnih študij (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO idr.), v katerih so skušali oceniti morebitne razlike v tveganju za pojav zaviralcev med razredoma pdFVIII in rFVIII in razlike v tveganju za pojav zaviralcev med zdravili znotraj razreda rFVIII.

Te študije so prinesle različne rezultate in imajo omejitve opazovalnih študij, zlasti zaradi morebitne napake pri izbiri. Tveganje za pojav zaviralca je posledica več dejavnikov (poleg vseh domnevnih tveganj, povezanih s posameznim zdravilom) in takšne študije niso vedno zmogle zbrati informacij o ustreznih kovariatah ter ustrezno prilagoditi analize; preostale begave spremenljivke so neizogibna velika negotovost. Poleg tega je sčasoma prišlo do sprememb v proizvodnem postopku pri posameznih zdravilih in sprememb v shemah zdravljenja med centri, zato primerjave „med podobnimi“ niso vedno možne. Ti dejavniki predstavljajo izziv pri nadzorovanju in interpretaciji takšnih študij.

V študiji CANAL² niso našli dokazov o razlikah med razredi, vključno z zdravili s pdFVIII z znatnimi količinami von Willebrandovega faktorja, tako da je bilo za „klinično pomembne“ ravni zaviralcev popravljen razmerje tveganja 0,7 (95-odstotni IZ 0,4–1,1), za visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU) pa 0,8 (95-odstotni IZ 0,4–1,3).

V študiji RODIN/Pednet³ prav tako niso našli razlik glede tveganja za zaviralce med vsemi zdravili s pdFVIII in vsemi zdravili z rFVIII, tako da je bilo za „klinično pomembne“ ravni zaviralcev popravljen razmerje ogroženosti 0,96 (95-odstotni IZ 0,62–1,49), za visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU/ml) pa 0,95 (95-odstotni IZ 0,56–1,61). Vendar pa so v študiji odkrili dokaz o povečanem tveganju za zaviralce (vsi titri in visoki titri) za rFVIII oktokog alfa 2. generacije (Kogenate FS/Helixate NexGen) v primerjavi z rFVIII oktokog alfa 3. generacije (ki so ga predstavljali izključno podatki zdravila Advate).

V študiji UKHCDO so enako kot v študiji RODIN/Pednet ugotovili znatno povečanje tveganja za zaviralce (vsi titri in visoki titri) pri zdravilih Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII 2. generacije) v

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>

primerjavi z zdravilom Advate (rFVIII 3. generacije). Vendar je to postalo statistično nepomembno, ko so iz študije izključili bolnike iz Združenega kraljestva (vključeni tudi v študijo RODIN/Pednet). V študiji so odkrili tudi dokaze za povečano tveganje z zdravilom Refacto AF (drugo zdravilo z rFVIII 3. generacije) v primerjavi z zdravilom Advate, vendar le za vse titre zaviralcev. V študiji FranceCoag, tako kot v študiji UKHCDO, niso odkrili statistično pomembnega povečanega tveganja za nobeno zdravilo z rFVIII v primerjavi z zdravilom Advate, če so izključili bolnike iz Francije (ki so bili tudi vključeni v študijo RODIN/Pednet).

Pred trenutno napotitvijo je bilo ugotovljeno, da je odbor PRAC že preučil posledice študij RODIN/Pednet, UKHCDO in FranceCoag za dovoljenja za promet z zdravili s FVIII v EU. Leta 2013 je odbor PRAC ugotovil, da ugotovitve študije RODIN/Pednet niso bile dovolj robustne, da bi podprle sklep, da sta zdravila Kogenate FS/Helixate NexGen povezani z večjim tveganjem za pojav zaviralcev faktorja VIII v primerjavi z drugimi zdravili. Leta 2016 je odbor PRAC upošteval ugotovitve metaanalize vseh treh študij (študije RODIN/Pednet, UKHCDO in FranceCoag) in ponovno ugotovil, da trenutno razpoložljivi dokazi ne potrjujejo, da je zdravilo Kogenate Bayer/Helixate NexGen povezano z večjim tveganjem za pojav zaviralcev faktorja VIII v primerjavi z drugimi zdravili z rekombinantnim faktorjem VIII pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Študije pod pokroviteljstvom imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili analizo pojava nizkih in visokih titrov zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A (FVIII < 1 %) iz vseh kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, opravljenih z njihovimi zdravili, skupaj s kritično razpravo o omejitvah omenjenih študij.

Podatki so izhajali iz zelo širokega nabora heterogenih študij z različnimi zdravili in v različnih obdobjih. Mnoge od teh študij so bile majhne in niso bile posebej oblikovane za oceno tveganja za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A. Študije so večinoma imele eno vejo in niso zbirale podatkov za izvedbo primerjalne analize (samo primerjava pdFVIII in rFVIII ali znotraj razreda rFVIII). Vendar so splošne ocene stopenj pojava zaviralcev iz teh študij za posamezna zdravila na splošno v skladu z ugotovitvami velikih opazovalnih študij.

Pri večjih in bolj relevantnih študijah za zdravila s pdFVIII so bile opažene stopnje pojava zaviralcev (pogosto ni bila navedena raven titrov) v razponu od 3,5 do 33 %, pri večini približno 10–25 %. Vendar pa je bilo v številnih primerih premalo podatkov o metodah, populaciji bolnikov in naravi zaviralcev, da bi ocenili informacije v okviru novejših objavljenih podatkov. Za večino zdravil z rFVIII so na voljo novejši in ustrežnejši podatki iz kliničnih preskušanj pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Stopnje pojava zaviralcev v teh študijah se gibljejo od 15 do 38 % za vse titre zaviralcev in od 9 do 22,6 % za visoke titre zaviralcev; tj. v območju „zelo pogosti“.

Odbor PRAC je obravnaval tudi vmesne rezultate iz študij, ki potekajo, in sta jih predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom CSL (CRD019_5001) in Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

Poleg tega je odbor PRAC pregledal klinična preskušanja in strokovno literaturo glede zaviralcev *de novo* pri predhodno zdravljenih bolnikih. Analiza je pokazala, da je pogostnost pojava zaviralcev veliko manjša pri predhodno zdravljenih kot pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Iz razpoložljivih

podatkov je razvidno, da se v številnih študijah, vključno z registrom EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) pogostnost lahko razvrsti kot „občasno“.

Študija SNIPPET

Študija SIPPET je bila neslepo, randomizirano, multicentrično, večnacionalno preskušanje, v kateri so preučili pojavnost nevtralizirajočih aloprotiteles pri bolnikih s hudo prirojeno hemofilijo A (plazemska koncentracija FVIII < 1 %) s koncentratom pdFVIII ali rFVIII. Vključeni so bili primerni bolniki (< 6 let, moški, huda hemofilija A, brez predhodnega zdravljenja s katerim koli koncentratom FVIII ali le minimalno zdravljeni s krvnimi komponentami) iz 42 ustanov. V študiji ocenjeni primarni in sekundarni izidi so bili pojavnost vseh zaviralcev ($\geq 0,4$ BU/ml) in pojavnost visokega titra zaviralcev (≥ 5 BU/ml).

Zaviralci so se pojavili pri 76 bolnikih, od katerih jih je 50 imelo visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU). Zaviralci so se pojavili pri 29 od 125 bolnikov, zdravljenih s pdFVIII (20 bolnikov je imelo visoke titre zaviralcev), in pri 47 od 126 bolnikov, zdravljenih z rFVIII (30 bolnikov je imelo visoke titre zaviralcev). Kumulativna pojavnost vseh titrov zaviralcev je bila 26,8 % (95-odstotni interval zaupanja [IZ] od 18,4 do 35,2) pri pdFVIII in 44,5 % (95-odstotni IZ od 34,7 do 54,3) pri rFVIII; kumulativna pojavnost visokega titra zaviralcev je bila 18,6 % (95-odstotni IZ od 11,2 do 26,0) pri pdFVIII in 28,4 % (95% IZ, 19,6 na 37,2) pri rFVIII. V Coxovih regresijskih modelih primarnega kazalnika izida je bil rFVIII povezan s 87 % večjo pojavnostjo kot pdFVIII (razmerje ogroženosti 1,87; 95-odstotni IZ od 1,17 do 2,96). Ta povezava je bila dosledno ugotovljena v multivariabilni analizi. Za zaviralce z visokim titrom je bilo razmerje ogroženosti 1,69 (95-odstotni IZ od 0,96 do 2,98).

Sestanek ad hoc strokovne skupine

Odbor PRAC je obravnaval stališča, ki so jih izrazili strokovnjaki na ad hoc sestanku. Strokovna skupina je menila, da so bili upoštevani ustrezni razpoložljivi viri podatkov. Strokovna skupina je predlagala, da so potrebni dodatni podatki za ugotavljanje, ali obstajajo klinično pomembne razlike v pogostnosti pojava zaviralcev med različnimi zdravili s faktorjem VIII in da bi bilo treba takšne podatke načeloma zbirati ločeno za posamezna zdravila, ker bo stopnjo imunogenosti težko posplošiti po razredih zdravil (npr. rekombinantni faktor in faktor, pridobljen iz plazme).

Strokovnjaki so se tudi strinjali, da je bila stopnja imunogenosti različnih zdravil na splošno zadostno opisana s spremembo v povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jih je predlagal odbor PRAC, pri čemer so poudarili klinični pomen pojava zaviralcev (zlasti nizkih titrov v primerjavi z visokimi titri) in pogostosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih bolnikih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih. Strokovnjaki so predlagali tudi študije, s katerimi bi lahko dodatno pojasnili imunogene lastnosti zdravil s faktorjem VIII (npr. mehanistične, opazovalne študije).

Razprava

Odbor PRAC je menil, da študija SIPPET kot prospektivno randomizirano preskušanje nima številnih omejitev zasnove opazovalnih in registrskih študij, ki so bile izvedene do sedaj, da bi ocenile

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

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

tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Vendar odbor PRAC meni, da obstajajo negotovosti v zvezi z ugotovitvami študije SIPPET, ki preprečujejo zaključek, da obstaja večje tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno zdravljenih bolnikih z rFVIII kot s pdFVIII v zdravlilih, preučenih v tem kliničnem preskušanju, kot je podrobno opisano v nadaljevanju:

- analiza študije SIPPET ne omogoča sklepanja o specifičnih zdravlilih, saj se nanaša samo na majhno število določenih zdravil s FVIII. Študija ni bila zasnovana in ni imela zadostne moči za zbiranje podatkov o posameznih zdravlilih in posledično sklepanje o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravlilih. Pravzaprav je le 13 bolnikov (10 % veje FVIII) prejelo zdravilo z rFVIII tretje generacije. Vendar kljub pomanjkanju robustnih dokazov v podporo različnega tveganja med zdravili z rFVIII slednjega ni mogoče izključiti, saj gre za heterogen razred zdravil z razlikami v sestavi in formulacijah. Zato obstaja velika negotovost glede ekstrapolacije ugotovitev študije SIPPET na celoten razred rFVIII, zlasti za nedavno odobrena zdravila z rFVIII, ki niso bila vključena v preskušanje SIPPET;
- študija SIPPET ima metodološke omejitve, zlasti negotovost, ali je postopek randomizacije (velikost bloka 2) v študiji lahko povzročil pristranskost izbire;
- obstajajo tudi odstopanja od končnega protokola in načrta statistične analize. Statistični zadržki obsegajo dejstvo, da ni bila objavljena predhodno določena primarna analiza in dejstvo, da je bila študija predčasno ustavljena po objavi študije RODIN, ki je pokazala, da bi lahko bilo zdravilo Kogenate FS povezano s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev. Čeprav tega ni bilo mogoče preprečiti, pri predčasni prekinitvi neslepih preskušanj obstaja možnost napake raziskovalca in povečanja verjetnosti zaznave neobstoječega učinka;
- režimi zdravljenja v EU se razlikujejo od režimov v študiji SIPPET. Zato je vprašljiva ustreznost klinične prakse v EU (in torej za zdravila, ki so predmet tega postopka). Ni znano, ali se ugotovitve študije SIPPET lahko ekstrapolirajo na tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih v sedanjih klinični praksi v EU, saj sta bila v preteklih študijah kot dejavnik tveganja za pojav zaviralcev predlagana način in intenzivnost zdravljenja. Pomembno je, da povečki glavnih značilnosti zdravila v EU ne vključujejo modificirane profilakse (kot je opredeljena v študiji SIPPET) kot dovoljene sheme odmerjanja, zato učinek očitnega neravnovesja v neopredeljenih drugih kombinacijah načina zdravljenja na ugotovitve študije SIPPET ni jasen. Posledično še vedno obstaja negotovost, ali bi bila razlika v tveganju za pojav zaviralcev, ugotovljenem v študiji SIPPET, razvidna pri bolnikih, zdravljenih z rutinsko oskrbo, v drugih državah, kjer je način zdravljenja (tj. primarna profilaksa) drugačen od tistega v študiji. Dodatna pojasnila, ki so jih predložili avtorji študije SIPPET, teh negotovosti ne odpravijo v celoti.

Ob upoštevanju zgoraj omenjenih rezultatov študije SIPPET, objavljene literature, vseh informacij, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in mnenj strokovnjakov, izraženih na *ad-hoc* strokovnem sestanku, je odbor PRAC sklenil, da:

- pojav zaviralcev je dokazano tveganje pri zdravlilih s pdFVIII in rFVIII. Čeprav so klinične študije za nekatera posamezna zdravila ugotovile omejeno število primerov pojava zaviralcev, gre za majhne študije z metodološkimi omejitvami ali študije, ki niso ustrezno zasnovane za ovrednotenje tega tveganja;
- zdravila s FVIII so heterogena in verjetnosti različnih stopenj pojavljanja zaviralcev med posameznimi zdravili ni mogoče izključiti;
- v posameznih študijah so odkrili širok razpon pojavljanja zaviralcev med zdravili, vendar je neposredna primerljivost rezultatov študije vprašljiva zaradi razlik v metodologiji študij in populacijah bolnikov v odvisnosti od časa;

- študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila (vključno z nedavno odobrenimi zdravili), ki niso bila vključena v študije;
- na koncu je odbor PRAC ugotovil, da ima večina do sedaj opravljenih študij, v katerih so vrednotili razlike v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil s FVIII, različne možne metodološke omejitve, zato je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da ni jasnih in doslednih dokazov, ki bi kazali na razlike v relativnem tveganju med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII.

Glede na navedeno je odbor PRAC priporočil naslednje spremembe poglavij 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter poglavij 2 in 4 navodila za uporabo za zdravila s FVIII, ki so indicirana za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII), kot sledi:

- poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba spremeniti tako, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII (zlasti opozorilo o različnih kliničnih posledicah nizkega in visokega titra zaviralcev);
- v zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Ker dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev, je treba take izjave odstraniti. Razpoložljivi podatki podpirajo pogostnost pojava zaviralcev FVIII v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih bolnikih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato odbor PRAC priporoča, da se povzetki glavnih značilnosti zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo. Za zdravila, pri katerih poglavje 4.2 vsebuje naslednjo izjavo za predhodno nezdravljene bolnike: „<Predhodno nezdravljeni bolniki. Varnost in učinkovitost zdravila {(izmišljeno) ime} pri predhodno nezdravljenih bolnikih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. >“, zgoraj navedene pogostnosti za predhodno nezdravljene bolnike ne bi smeli uveljaviti. V zvezi s poglavjem 5.1 je treba vse sklice na študije pojava zaviralcev pri predhodno nezdravljenih in predhodno zdravljenih bolnikih izbrisati, razen če so bile študije izvedene v skladu z načrtom študij za pediatrično populacijo ali študije zagotavljajo zanesljive dokaze o pogostnosti pojava zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki je manjša kot „zelo pogosti“ ali pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki se razlikuje od „občasni“ (kot je določeno v prilogah PRAC AR).

Poleg ocene vseh odgovorov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet s susoktokogom alfa (Obizur), je odbor PRAC menil, da izid tega napotitvenega postopka v skladu s členom 31 ne velja za omenjeno zdravilo zaradi indikacije za zdravilo Obizur (pridobljena hemofilija A zaradi inhibitornih protiteles proti endogenemu FVIII) in drugačne ciljne populacije.

Razmerje med koristmi in tveganji

Na podlagi dokazov iz študije SIPPET ter podatkov iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ter stališč, ki so jih izrazili strokovnjaki *ad-hoc* strokovnega sestanka, se je odbor PRAC strinjal, da sedanji dokazi ne zagotavljajo jasnih in doslednih dokazov o statistično in klinično pomembnih razlikah glede

tveganja za pojav zaviralcev med zdravili z rFVIII in pdFVIII. Ni mogoče sklepati o vlogi VWF pri zaščiti pred pojavom zaviralcev.

Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila.

V posameznih študijah so odkrili širok razpon pojavnosti zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih med zdravili, študija SIPPET pa ni bila zasnovana, da bi razlikovala med zdravili znotraj posameznega razreda. Zaradi zelo različnih študijskih metod in populacij bolnikov, ki so bili proučeni v različnih obdobjih, ter nedoslednih ugotovitev med študijami, je odbor PRAC ugotovil, da dokazi v celovitosti ne podpirajo sklepa, da zdravila z rekombinantnim faktorjem VIII kot razred predstavljajo večje tveganje za pojav zaviralcev kot razred zdravil, pridobljenih iz plazme.

Poleg tega je odbor PRAC opozoril, da so trenutno pri več zdravilih s FVIII v informacijah o zdravilu navedeni rezultati študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Ker dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, odbor PRAC priporoča, da se povzetki glavnih značilnosti zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Glede na navedeno je odbor PRAC menil, da razmerje med koristjo in tveganjem zdravil s faktorjem VIII, indiciranih za zdravljenje in preprečevanje krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII), ostaja ugodno, če se spremenijo informacije o zdravilu (poglavja 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Postopek ponovne proučitve

Po sprejetju priporočila odbora PRAC maja 2017 na seji odbora PRAC je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom LFB Biomedicaments izrazil nestrinjanje s prvotnim priporočilom odbora PRAC.

Glede na podrobno opisane razloge imetnika dovoljenja za promet je odbor PRAC v okviru ponovne proučitve znova ocenil razpoložljive podatke.

Razprava odbora PRAC v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila (vključno z nedavno odobrenimi zdravili), ki niso bila vključena v študije. Ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII.

Na splošno je odbor PRAC ohranil svoje mnenje, da se morajo standardizirane informacije o pogostnosti za zdravila s FVIII pri predhodno nezdravljenih in pri predhodno zdravljenih bolnikih odražati v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, razen če se za specifično zdravilo ne dokaže drugo območje pogostnosti z robustnimi kliničnimi študijami, katerih rezultati so povzeti v poglavju 5.1.

Posvetovanje s strokovnjaki

Odbor PRAC se je posvetoval s strokovnjaki na *ad hoc* sestanku glede nekaterih vidikov, ki so del podrobno opisanih razlogov, predloženih s strani družbe LFB Biomedicaments.

Na splošno je strokovna skupina podprla prvotne zaključke odbora PRAC in se strinjala, da predlagane informacije o zdravilu zagotavljajo ustrezno raven podatkov, s katero primerno obvestijo zdravnika in bolnike o tveganju za pojav zaviralcev. Dodatna sporočila o dejavnih tveganja za pojav zaviralcev, ki presegajo informacije o zdravilu, ali dodatni ukrepe za zmanjšanje tveganja niso bili priporočeni.

Skupina se je strinjala tudi, da se specifični podatki o pogostnosti zaviralcev za vsako zdravilo ne smejo vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila, ker razpoložljive študije nimajo zadostne moči za natančne sklepe o absolutni pogostnosti za vsako zdravilo ali za relativne pogostnosti pojava zaviralcev med zdravili.

Strokovnjaki so poudarili, da je treba spodbujati sodelovanje med akademskim svetom, industrijo in regulativnimi organi za zbiranje usklajenih podatkov prek registrov.

Zaključki odbora PRAC

Po začetnem ocenjevanju in postopku ponovnega pregleda odbor PRAC ohranja mnenje, da razmerje med koristmi in tveganjem pri zdravljenju, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz človeške plazme ali rekombinantno, ostaja ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu (poglavje 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Odbor PRAC je 1. septembra 2017 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilantnih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo rekombinantni koagulacijski faktor VIII (glejte prilogo 1 in prilogo A);
- odbor PRAC je upošteval celotne predložene podatke z vidika tveganja za pojav zaviralcev za razrede zdravil s FVIII, pridobljenih rekombinantno ali iz plazme, pri predhodno nezdravljenih bolnikih. To je obsegalo objavljeno literaturo (študija SIPPET⁶), podatke, pridobljene v posameznih kliničnih preskušanjih, in vrsto opazovalnih študij, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet, vključno s podatki, pridobljenimi v velikih multicentričnih kohortnih študijah, podatke, ki so jih predložili pristojni nacionalni organi držav članic EU, ter odzive avtorjev študije SIPPET. Odbor PRAC je upošteval tudi razloge, ki jih je predložila družba LFB Biomedicaments kot podlago za zahtevo za ponovno preučitev priporočila odbora PRAC, ter mnenji z dveh strokovnih sestankov, ki sta potekala 22. februarja in 3. avgusta 2017;
- odbor PRAC je ugotovil, da študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila, ki niso bila vključena v študije;
- odbor PRAC je prav tako menil, da imajo dosedanje študije številne metodološke omejitve in da na podlagi razpoložljivih podatkov na splošno ni jasnih in doslednih dokazov, ki bi nakazovali razlike v relativnih tveganjih med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev

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

doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII. Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila;

- odbor PRAC je ugotovil, da sta bili učinkovitost in varnost zdravil s faktorjem VIII, ki so indicirana za zdravljenje in profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A, dokazani. Glede na razpoložljive podatke je odbor PRAC menil, da so potrebne spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravila s FVIII: poglavje 4.4 je treba spremeniti, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII. V zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Rezultati kliničnih študij, ki niso dovolj robustni (npr. imajo metodološke omejitve), se ne smejo odražati v informacijah o zdravilih s FVIII. Odbor PRAC je v skladu s tem priporočil spremembe informacij o zdravilu. Poleg tega dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato je odbor PRAC priporočil, da se informacije o zdravilu za ta zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Zato je odbor PRAC ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz plazme ali rekombinantno, še vedno ugodno in priporoča spremembe pogojev dovoljenj za promet.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.