

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene nominalmente 250/500/1000/2000/3000 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

- Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen 250 UI contiene aproximadamente 100 UI (250 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen 500 UI contiene aproximadamente 200 UI (500 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen 1000 UI contiene aproximadamente 400 UI (1000 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen 2000 UI contiene aproximadamente 400 UI (2000 UI/5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen 3000 UI contiene aproximadamente 600 UI (3000 UI/5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de Helixate NexGen es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII). Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el periodo correspondiente:

Tabla 1: Guía de dosificación en episodios de sangrado y cirugía

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml).

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. Helixate NexGen contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di-(2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Helixate NexGen en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Helixate NexGen. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Helixate NexGen se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Perfusión continua

Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII.

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Tabla 2: Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 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

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas. Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Helixate NexGen. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar

inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Helixate NexGen a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de Helixate NexGen con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Helixate NexGen.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, Helixate NexGen sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Helixate NexGen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Helixate NexGen, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas al medicamento

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del FVIII (PUP)*		Inhibición del FVIII (PTP)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilidad (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

*La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02BD02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de Helixate NexGen son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que Helixate NexGen se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con Helixate NexGen. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para Helixate NexGen. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de Helixate NexGen, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de Helixate NexGen para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de Helixate NexGen en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Helixate NexGen, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* e *in vitro* del compuesto precursor de Helixate NexGen.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina
Cloruro de sodio
Cloruro de calcio
Histidina
Polisorbato 80
Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra, ya que pueden producirse fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Helixate NexGen contiene:

- un vial con polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de latex y cierre de aluminio)
- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 6 ml con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris exento de latex y cierre de aluminio)
- un envase adicional con:
 - 1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 equipo para venopunción
 - 1 jeringa de un solo uso de 5 ml
 - dos toallitas impregnadas de alcohol de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Helixate NexGen contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

El polvo de Helixate NexGen se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml (para 250 UI, 500 UI y 1000 UI) o 5 ml (para 2000 UI y 3000 UI) de agua para preparaciones inyectables) utilizando para ello el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral

deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Helixate NexGen si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a la jeringa estéril desechable suministrada, utilizando el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Helixate NexGen se debe reconstituir y administrar con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
EE.UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I, Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EUPD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una vez reconstituido, 1 ml de Helixate NexGen 250 UI contiene $(250\text{UI} / 2,5 \text{ ml}) = 100 \text{ UI}$ de octocog alfa.

Una vez reconstituido, 1 ml de Helixate NexGen 500 UI contiene $(500\text{UI} / 2,5 \text{ ml}) = 200 \text{ UI}$ de octocog alfa.

Una vez reconstituido, 1 ml de Helixate NexGen 1000 UI contiene $(1000\text{UI} / 2,5 \text{ ml}) = 400 \text{ UI}$ de octocog alfa.

Una vez reconstituido, 1 ml de Helixate NexGen 2000 UI contiene $(2000\text{UI} / 5 \text{ ml}) = 400 \text{ UI}$ de octocog alfa.

Una vez reconstituido, 1 ml de Helixate NexGen 3000 UI contiene $(3000\text{UI} / 5 \text{ ml}) = 600 \text{ UI}$ de octocog alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución inyectable.

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

1 vial con 5 ml de agua para inyecciones.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva a temperatura ambiente):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Helixate NexGen 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 100 UI/ml).
500 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 200 UI/ml).
1000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).
2000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).
3000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 600 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 2,5 ML o 5 ML DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para reconstituir Helixate NexGen, leer detenidamente el prospecto. Usar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml [para la reconstitución de las dosis 250/500/1000 UI]
5 ml [para la reconstitución de las dosis 2000/3000 UI]

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Helixate NexGen 250 UI Polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 500 UI Polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 1000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 2000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable
Helixate NexGen 3000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable
Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Helixate NexGen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen
3. Cómo usar Helixate NexGen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Helixate NexGen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Helixate NexGen y para qué se utiliza

Helixate NexGen contiene el principio activo Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen se utiliza para el tratamiento y prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand, por lo que no se debe utilizar en la enfermedad de von Willebrand.

El vial contiene un polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo, así como agua para preparaciones inyectables para su empleo en la reconstitución del contenido del vial.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen

No use Helixate NexGen

- si es alérgico a octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2).
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si tiene alguna duda sobre lo anterior, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Helixate NexGen y consulte a su médico o farmacéutico si:

- siente opresión en el pecho, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se mareo estando de pie, es posible que esté sufriendo una reacción alérgica repentina grave (reacción anafiláctica) rara a este

medicamento. Si esto ocurre, **interrumpa inmediatamente la administración del medicamento** y pida asistencia médica.

- la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de este medicamento. La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con Helixate NexGen, consulte a su médico inmediatamente.
- ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII y cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, informe a su médico o farmacéutico.
- necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) para la administración de Helixate NexGen. Debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Su médico debe llevar a cabo las pruebas necesarias para garantizar que su dosis actual del fármaco le proporciona los niveles adecuados de factor VIII.

Uso de Helixate NexGen con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos. No obstante, por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Niños y adolescentes

La lista de advertencias y precauciones es aplicable a pacientes de todas las edades, adultos y niños.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de experiencia sobre la fertilidad ni sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No es probable que Helixate NexGen afecte a la fertilidad de los pacientes de sexo masculino ni femenino, ya que el principio activo aparece de forma natural en el organismo.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Helixate NexGen contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Helixate NexGen, anote el nombre y el número de lote del medicamento.

3. Cómo usar Helixate NexGen

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Tratamiento del sangrado

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. Él/Ella debe ajustar siempre la dosis y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. La cantidad de Helixate NexGen que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores como:

- su peso
- la gravedad de su hemofilia
- la localización y gravedad del sangrado
- si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos
- el nivel requerido de factor VIII.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Helixate NexGen para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, administrada cada 2 ó 3 días. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Uso en niños y adolescentes

Helixate NexGen se puede usar en niños de todas las edades.

Si el sangrado no se controla

Si su nivel de factor VIII no alcanza los niveles esperados en el plasma, o si no se puede controlar el sangrado con una dosificación aparentemente adecuada, es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII. Un médico especialista comprobará si presenta inhibidores del factor VIII.

Si estima que el efecto de este medicamento es excesivo o insuficiente, comuníquese a su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una cantidad superior de este medicamento para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento, el concentrado de factor VIIa o bien el concentrado de complejo protrombínico (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de este medicamento que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento.

Generalmente, el tratamiento sustitutivo con Helixate NexGen será necesario de por vida.

Cómo se administra Helixate NexGen

Este medicamento se debe inyectar en una vena durante 2 a 5 minutos dependiendo del volumen total y del grado de bienestar y se debe usar en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

Cómo se prepara Helixate NexGen para la administración

Utilice únicamente los elementos incluidos en el envase para este medicamento. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. **Para el filtrado** use el adaptador Mix2Vial.

Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No utilice soluciones si observa partículas o si la solución está turbia. Siga estrictamente las instrucciones de administración que le dé su médico y utilice las **instrucciones detalladas de reconstitución y administración recogidas al final de este prospecto**.

Si usa más Helixate NexGen del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Helixate NexGen del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Helixate NexGen

- Aplique inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- **No** use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si quiere interrumpir el tratamiento con Helixate NexGen

No deje de usar Helixate NexGen sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones de hipersensibilidad** o shock anafiláctico (efecto adverso raro).

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, se debe **interrumpir** la inyección o perfusión y **consultar a su médico inmediatamente**.

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente. En ese caso, contacte con su médico inmediatamente. **Otros posibles efectos adversos:**

Frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- sarpullido con o sin picor
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p.ej., sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)

Raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave (que puede incluir ronchas, náuseas, urticaria, angioedema, escalofríos, sofocos, cefalea, letargo, sibilancias o dificultad para respirar, inquietud, taquicardia, hormigueo o shock anafiláctico, p. ej. opresión en el pecho, sensación general de malestar, mareo, náuseas y ligera bajada de tensión que puede hacer que se maree al levantarse)
- fiebre

Frecuencia no conocida

(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- disgeusia (alteración del sentido del gusto)

Si nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección o la perfusión:

- opresión en el pecho, o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náusea

puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección o perfusión se debe **interrumpir y consultar a su médico inmediatamente**.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los estudios clínicos realizados, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos clínicamente importantes frente a las pequeñas cantidades de proteína de hámster y ratón presentes en el preparado. Existe la posibilidad de reacción alérgica a las sustancias contenidas en este medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Helixate NexGen

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, el medicamento envasado en su embalaje exterior puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos **no** se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Helixate NexGen

Polvo

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa) producido por tecnología de ADN recombinante. Cada vial de Helixate NexGen contiene 250, 500, 1000, 2000 ó 3000 UI de octocog alfa.

Los **demás** componentes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa (ver el final de la sección 2).

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Helixate NexGen se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente. Los dispositivos necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de este medicamento.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novimed Ltd.
Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

CSL Behring, S. A.
Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.
Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

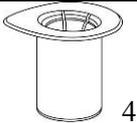
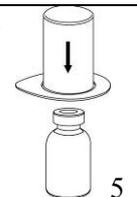
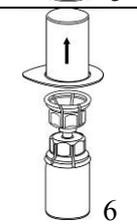
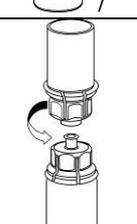
United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Instrucciones detalladas de reconstitución y administración de Helixate NexGen utilizando el adaptador Mix2Vial:

1.	Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada.	
2.	Caliente los dos viales intactos, con las manos, a una temperatura confortable (no superior a 37 °C).	
3.	Asegúrese que los capuchones de los viales con el polvo y de disolvente hayan sido retirados y que los tapones se hayan secado después de haberlos limpiado con una solución antiséptica antes de abrir el contenedor del Mix2Vial.	
4.	Abrir el envoltorio que contiene el Mix2Vial. No extraiga el Mix2Vial del envase blíster!	
5.	Colocar el vial con el disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujetarlo firmemente. Coger el envase blíster abierto que contiene el Mix2Vial y empujar firmemente hacia abajo el extremo del adaptador azul atravesando el tapón del vial que contiene el disolvente.	
6.	Retirar cuidadosamente el envase blíster que contiene el Mix2Vial sujetando del borde y tirando verticalmente hacia arriba, asegurándose que sólo se separa el envoltorio y no el Mix2Vial.	
7.	Colocar el vial con el producto sobre una superficie lisa y firme. Invertir el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la punta del extremo del adaptador transparente hacia abajo a través del tapón de vial. El disolvente pasará automáticamente al vial con el producto.	
8.	Con una mano, sujetar el lado del Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del disolvente y desensacar girando las dos piezas del dispositivo de transferencia en sentido contrario a las agujas del reloj. Desechar el vial del disolvente con el adaptador azul Mix2Vial acoplado.	
9.	Agitar suavemente el vial con producto con el adaptador transparente acoplado hasta que se haya disuelto completamente la sustancia. No agitar. Inspeccione visualmente la presencia de partículas o un cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.	
10.	Llenar con aire la jeringa vacía y estéril. Con el vial de producto en posición vertical, conectar la jeringa en el Luer Lock del Mix2Vial girando en sentido de las agujas del reloj. Inyectar aire en el vial del producto.	

<p>11. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema y aspirar la solución en la jeringa tirando despacio del émbolo.</p>	
<p>12. Una vez que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo en la parte inferior del sistema) y desconectar el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa girando en sentido contrario a las agujas del reloj. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en el interior de la jeringa.</p>	
<p>13. Aplique un torniquete.</p>	
<p>14. Localizar el punto de inyección y limpiarlo con una gasa con alcohol.</p>	
<p>15. Pinchar la vena y asegurar el equipo de venopunción con un esparadrapo.</p>	
<p>16. Permita que la sangre retorne hacia el extremo abierto del equipo de venopunción y conecte después la jeringa con la solución. Asegúrese de que no entre sangre en la jeringa.</p>	
<p>17. Retire el torniquete.</p>	
<p>18. Inyecte la solución en la vena durante 2 a 5 minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La velocidad de administración se basará en el grado de bienestar del paciente, pero no debe ser mayor de 2,0 ml/min.</p>	
<p>19. Si se necesita administrar una segunda dosis, utilice una nueva jeringa con el medicamento reconstituido de la forma indicada anteriormente.</p>	
<p>20. Si no se precisan más dosis, retire el equipo de punción venosa y la jeringa. Aplique una gasa durante unos 2 minutos sobre el punto de inyección, manteniendo el brazo extendido. Finalmente, presione sobre el punto de inyección y considere si es necesario colocar una tira adhesiva.</p>	

Medicamento con autorización anulada

Anexo IV

Conclusiones científicas

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

El tratamiento de la hemofilia congénita se basa actualmente en el tratamiento de reposición profiláctico o a demanda con factor VIII (FVIII) de la coagulación. El tratamiento de reposición con FVIII puede clasificarse a grandes rasgos en dos clases generales de productos: FVIII derivado del plasma (FVIII_{dp}) y FVIII recombinante (FVIII_r). En la Unión Europea está autorizada una amplia gama de productos con FVIII_{dp} y FVIII_r.

Una importante complicación del tratamiento con FVIII es la aparición de aloanticuerpos IgG (inhibidores) que neutralizan la actividad del FVIII, lo que provoca la pérdida de control sobre las hemorragias. El tratamiento de los pacientes que han desarrollado inhibidores exige un cuidadoso control individual, ya que estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento.

El tratamiento con FVIII_{dp} y con FVIII_r puede provocar el desarrollo de inhibidores (analizados con el método de Nimega del análisis de Bethesda; valores de $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) para un «título bajo» de inhibidores y > 5 UB para un «título alto» de inhibidores).

El desarrollo de inhibidores en los pacientes con hemofilia A que reciben productos con FVIII se observa principalmente en los pacientes no tratados previamente (PNTP) o en los pacientes tratados mínimamente (PTM) que se encuentran todavía en los 50 primeros días de exposición (DE) al tratamiento. La presencia de inhibidores es menos probable en los pacientes tratados previamente (PTP).

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de inhibidores pueden agruparse en factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el tratamiento.

- Los factores de riesgo relacionados con el paciente son el tipo de mutación del gen F8, la gravedad de la hemofilia, la etnia, los antecedentes familiares de desarrollo de inhibidores y, posiblemente, la constitución de HLA-DR (antígeno leucocitario humano-relacionado con el antígeno D).
- Los factores relacionados con el tratamiento incluyen la intensidad de la exposición, el número de días de exposición (DE), el tratamiento a demanda que supone un mayor riesgo que la profilaxis, sobre todo cuando existen señales de peligro, como traumatismo o cirugía, y el riesgo aumenta también con la aplicación del primer tratamiento en la juventud.

Todavía no se sabe a ciencia cierta si existen diferencias importantes en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los diferentes tipos de productos de reposición de FVIII. Es biológicamente verosímil que existan diferencias entre los productos de cada clase de FVIII y, por consiguiente, que el riesgo sea distinto entre los diferentes productos. La clase de FVIII_{dp} está formada por productos con o sin factor de von Willebrand (FVW), y los que contienen FVW presentan diferentes cantidades de FVW. Algunos estudios experimentales han sugerido que el FVW puede ser útil al proteger los epítomos del FVIII del reconocimiento por las células presentadoras de antígenos, lo que reduce la inmunogenia, aunque esto sigue siendo teórico. El FVIII_r no contiene FVW, pero existe una heterogeneidad importante dentro de la clase de FVIII_r debido, por ejemplo, a los diferentes procesos de fabricación empleados, ya que durante los últimos 20 años se han elaborado una enorme variedad de productos de diferentes fabricantes. Estos procesos de fabricación diferentes (incluidas las diferentes líneas celulares utilizadas para fabricar los productos de FVIII_r) pueden, teóricamente, dar lugar a a inmunogenias diferenciadas.

En mayo de 2016, se publicó en el *New England Journal of Medicine* un ensayo abierto, aleatorizado y controlado en el que se abordó la incidencia de los inhibidores entre las dos clases

de productos (FVIIIIdp frente a FVIIIr)¹. Este ensayo, conocido como el estudio SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*, Estudio de inhibidores en niños pequeños expuestos a derivados del plasma), se llevó a cabo para evaluar el riesgo relativo de inhibidores en pacientes tratados con FVIIIIdp en comparación con FVIIIr. El estudio constató que los pacientes tratados con productos de FVIIIr tenían una incidencia de todos los inhibidores un 87 % superior a la de los tratados con FVIIIIdp (que contenía FVW) (razón de riesgos instantáneos, 1,87; IC del 95 %, de 1,17 a 2,96).

El 6 de julio de 2016, el Paul-Ehrlich-Institut de Alemania inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE motivado por los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la posible influencia de los resultados del estudio SIPPET en las autorizaciones de comercialización de los productos de FVIII afectados y emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar estas autorizaciones y sobre si debían aplicarse medidas de minimización de los riesgos. El procedimiento de arbitraje se centra en el riesgo de desarrollo de inhibidores en los PNTP.

Tras la reciente publicación sobre el estudio SIPPET, se solicitó a los TAC que evaluaran las posibles consecuencias de los resultados de este estudio y otros datos de seguridad relevantes sobre el desarrollo de inhibidores en los PNTP para la autorización de comercialización de su producto con FVIII y que tuvieran en cuenta las medidas de minimización de riesgos.

Asimismo, se invitó a los autores principales del estudio SIPPET a que respondieran a una lista de preguntas acerca de los métodos y los resultados del estudio y a que presentaran sus conclusiones en la reunión plenaria del PRAC de febrero de 2017. El PRAC también tuvo en cuenta la información presentada por los autores principales del estudio SIPPET durante el procedimiento de arbitraje para llegar a su conclusión.

Discusión clínica

Estudios observacionales publicados

Las respuestas de los TAC hicieron referencia a una serie de estudios observacionales publicados (CANAL, RODIN, FranceCoag y UKNCDO, entre otros) con los que se había intentado evaluar cualquier riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre las clases de FVIIIIdp y FVIIIr, así como cualquier riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre productos dentro de la misma clase de FVIIIr.

Estos estudios han proporcionado resultados diferentes y adolecen de las limitaciones propias de los estudios observacionales y, en especial, de posibles sesgos en su selección. El riesgo de desarrollo de inhibidores es multifactorial (aparte de cualquier supuesto riesgo específico del producto) y estos estudios no siempre han sido capaces de recabar información sobre covariables de interés y ajustar los análisis en consecuencia; la confusión residual es inevitablemente una incertidumbre importante. Además, a lo largo del tiempo se han producido cambios en el proceso de fabricación de los productos individuales y cambios en los regímenes de tratamiento entre los centros, de modo que no siempre resulta posible hacer comparaciones directas entre los productos. Estos factores dificultan el control de estos estudios y la interpretación de los resultados.

En el estudio CANAL² no se hallaron indicios de una diferencia entre clases, ni siquiera entre los productos de FVIIIIdp que contenían cantidades considerables de factor de von Willebrand; en el caso de los inhibidores de «interés clínico», la razón de riesgos instantáneos ajustada fue de 0,7

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)

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

(IC del 95 %, 0,4-1,1) y en el caso de los títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB), de 0,8 (IC del 95 %, 0,4-1,3).

En el estudio RODIN/Pednet³ tampoco se hallaron indicios de una diferencia entre clases, ni siquiera entre todos los FVIIIIdp y todos los FVIIIr; en el caso de los inhibidores de «interés clínico», la razón de riesgos instantáneos ajustada fue de 0,96 (IC del 95 %, 0,62-1,49) y en el caso de los títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB), de 0,95 (IC del 95 %, 0,56-1,61). Sin embargo, el estudio encontró indicios de un aumento del riesgo de inhibidores (todos y título alto) con el FVIIIr de la segunda generación octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) en comparación con el FVIIIr de la tercera generación octocog alfa (que se basó únicamente en los datos sobre Advate).

Al igual que el estudio RODIN/Pednet, el UKHCDO encontró un riesgo significativamente mayor de inhibidores (todos y título alto) con Kogenate FS/Helixate NexGen (FVIIIr de la segunda generación) en comparación con Advate (FVIIIr de la tercera generación). No obstante, los resultados dejaron de ser significativos cuando se excluyó a los pacientes del Reino Unido (también incluidos en el estudio RODIN/Pednet). También hubo indicios de un mayor riesgo con Refacto AF (otro FVIIIr de la tercera generación) en comparación con Advate, pero solo para el desarrollo de inhibidores totales. Como sucedió en el estudio UKHCDO, el estudio FranceCoag tampoco encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo con ningún producto de FVIIIr frente a Advate cuando se excluyó a los pacientes franceses (también incluidos en el estudio RODIN/Pednet).

Antes del procedimiento de arbitraje actual, se señaló que el PRAC ya había tenido en cuenta las implicaciones de los estudios RODIN/Pednet, UKHCDO y FranceCoag para las autorizaciones de comercialización de los productos con FVIII en la UE. En 2013, el PRAC había llegado a la conclusión de que los resultados del RODIN/Pednet no eran lo suficientemente sólidos como para respaldar la conclusión de que Kogenate FS/Helixate NexGen estaba asociado a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores del factor VIII en comparación con otros productos. En 2016, el PRAC había valorado los resultados del metanálisis de los tres estudios (RODIN/Pednet, UKHCDO y FranceCoag) y había concluido una vez más que los datos disponibles en esos momentos no confirmaban que Kogenate Bayer/Helixate NexGen estuviera asociado a un mayor riesgo de inhibidores del factor VIII que otros productos con factor VIII recombinante en PNTF.

Estudios patrocinados por TAC

Los TAC presentaron un análisis del desarrollo de títulos bajos y títulos altos de inhibidores en PNTF con hemofilia A grave (FVIII < 1 %) a partir de todos los ensayos clínicos y estudios observacionales realizados con sus productos, junto con una discusión crítica de las limitaciones de estos estudios.

Los datos procedían de una enorme variedad de estudios heterogéneos con diferentes productos a lo largo del tiempo. Muchos eran estudios pequeños y no estaban diseñados específicamente para evaluar el riesgo de inhibidores en PNTF con hemofilia A grave. La mayoría de los estudios eran de un solo grupo y los datos no permiten realizar análisis comparativos (ya sea entre FVIIIIdp y FVIIIr como comparación de clases o dentro de la clase de FVIIIr). No obstante, las estimaciones generales de las tasas de inhibidores obtenidas en estos estudios de productos concretos coinciden en general con los resultados de los grandes estudios observacionales.

En los estudios más amplios y relevantes de productos con FVIIIIdp, las tasas de inhibidores observadas (a menudo no se especificaba si eran títulos altos o bajos) variaron entre el 3,5 y el 33 %, y la mayoría eran del 10-25 %. Sin embargo, en muchos casos los datos sobre los métodos, las poblaciones de pacientes y la naturaleza de los inhibidores eran insuficientes para evaluar la información en el contexto de los datos publicados más recientes. Se dispone de información más

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>

actual y relevante sobre la mayoría de los productos con FVIIIr en PNTP procedente de ensayos clínicos. Las tasas de inhibidores en estos estudios están comprendidas entre el 15 y el 38 % para todos los inhibidores y entre el 9 y el 22,6 % para los títulos altos, es decir, están en la categoría de «muy frecuentes».

El PRAC también tuvo en cuenta los resultados intermedios presentados por los TAC de los estudios en curso realizados por CSL (CRD019_5001) y Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).

Además, el PRAC examinó los ensayos clínicos y la bibliografía científica sobre los inhibidores *de novo* en PTP. El análisis demostró que la frecuencia de desarrollo de inhibidores es mucho menor en los PTP que en los PNTP. Los datos disponibles demostraron que en muchos estudios, incluido el registro EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), la frecuencia pudo clasificarse como «poco frecuente».

El estudio SIPPET

El estudio SIPPET fue un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y multinacional en el que se investigó la incidencia de aloanticuerpos neutralizantes en pacientes con hemofilia A congénita grave (concentración plasmática de FVIII < 1 %) con el uso de concentrados de FVIIIIdp o FVIIIr. Se incluyeron pacientes aptos (< 6 años, varones, hemofilia A grave, ausencia de tratamiento previo con concentrados de FVIII o solo tratamiento mínimo con hemoderivados) de 42 centros. Los criterios de valoración principales y secundarios evaluados en el estudio fueron la incidencia de todos los inhibidores ($\geq 0,4$ UB/ml) y la incidencia de títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB/ml), respectivamente.

Setenta y seis pacientes desarrollaron inhibidores, 50 de los cuales tenían títulos altos (≥ 5 UB). Aparecieron inhibidores en 29 de los 125 pacientes tratados con FVIIIIdp (20 pacientes con títulos altos) y en 47 de los 126 tratados con FVIIIr (30 pacientes con títulos altos). La incidencia acumulada de todos los inhibidores fue del 26,8 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % de 18,4 a 35,2) con FVIIIIdp y del 44,5 % (IC del 95 % de 34,7 a 54,3) con FVIIIr; la incidencia acumulada de títulos altos de inhibidores fue del 18,6 % (IC del 95 % de 11,2 a 26,0) y del 28,4 % (IC del 95 % de 19,6 a 37,2), respectivamente. En modelos de regresión de Cox para el criterio de valoración principal de todos los inhibidores, el FVIIIr se asoció a una incidencia superior en un 87 % a la del FVIIIIdp (razón de riesgos instantáneos, 1,87; IC del 95 % de 1,17 a 2,96). Esta asociación se observó sistemáticamente en el análisis multifactorial. En cuanto a los títulos altos de inhibidores, la razón de riesgos instantáneos fue de 1,69 (IC del 95 % de 0,96 a 2,98).

Reunión del grupo de expertos ad hoc

El PRAC tuvo en cuenta las opiniones expresadas por los expertos durante una reunión *ad hoc*. El grupo de expertos opinó que se habían tenido en cuenta las fuentes de datos disponibles relevantes. El grupo de expertos indicó que se necesitan más datos para determinar si existen diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de desarrollo de inhibidores entre los diferentes productos de factor VIII y que, en principio, estos datos deberían obtenerse por separado para cada producto, ya que será difícil generalizar el grado de inmunogenia entre las clases de productos (es decir, recombinantes frente a derivados del plasma).

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 J, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Rousset-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.

Los expertos también coincidieron en que el grado de inmunogenia de los diferentes productos estaba descrito suficientemente en conjunto y que las modificaciones de la ficha técnica propuestas por el PRAC subrayaban la importancia clínica del desarrollo de inhibidores (en concreto, de títulos bajos en comparación con títulos altos), así como la frecuencia de «muy frecuentes» en los PNTP y de «poco frecuentes» en los PTP. Los expertos también propusieron estudios que pudieran caracterizar con mayor detalle las propiedades inmunógenas de los medicamentos con factor VIII (p. ej., estudios observacionales mecanísticos).

Discusión

El PRAC consideró que, al tratarse de un ensayo aleatorizado prospectivo, el estudio SIPPET evitaba muchas de las limitaciones de los estudios observacionales y basados en registros que se habían realizado hasta entonces para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores en PNTP. Sin embargo, el PRAC considera que existen incertidumbres en cuanto a los resultados del estudio SIPPET que no permiten concluir que existe un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en los PNTP estudiados en este ensayo clínico tratados con productos de FVIIIr en comparación con FVIIIdp, como se detalla a continuación:

- El análisis del estudio SIPPET no permite extraer conclusiones específicas para cada producto, ya que se refiere únicamente a un pequeño número de productos determinados con FVIII. El estudio no se diseñó y no tenía potencia suficiente para generar suficientes datos específicos de cada producto y, por tanto, no fue posible extraer conclusiones sobre el riesgo de desarrollo de inhibidores con cada producto. En concreto, solo 13 pacientes (10 % del grupo tratado con FVIII) recibieron un producto con FVIIIr de tercera generación. Sin embargo, a pesar de no disponerse de datos sólidos que respalden la existencia de riesgos diferenciales entre los productos con FVIIIr, no se pueden descartar estos riesgos, ya que se trata de una clase de productos heterogénea con diferencias en su composición y formulaciones. Por consiguiente, existe un alto grado de incertidumbre en torno a la extrapolación de los resultados del SIPPET a toda la clase de FVIIIr, en especial, a los productos de FVIIIr autorizados más recientemente que no se incluyeron en el ensayo SIPPET.
- El estudio SIPPET adolece de limitaciones metodológicas, y existen dudas concretas acerca de si el proceso de aleatorización (bloques de 2) pudo haber introducido un sesgo de selección en el estudio.
- También se observaron desviaciones del protocolo final y del plan de análisis estadístico. Las dudas estadísticas incluyen el hecho de que no se ha publicado ningún análisis principal predefinido y el hecho de que el estudio se detuviera de forma prematura tras la publicación del estudio RODIN, cuyos resultados indicaban que Kogenate FS podría asociarse a un mayor riesgo de formación de inhibidores. Aunque esto no pudo ser evitado, la finalización prematura de un ensayo abierto suscita la posibilidad de un sesgo introducido por los investigadores y la inflación de la probabilidad de detectar un efecto que no está presente.
- Las pautas de tratamiento en la UE difieren de las utilizadas en el estudio SIPPET. Por este motivo, se pone en duda el interés para la práctica clínica en la UE (y, por tanto, para los productos sujetos a este procedimiento). No se sabe a ciencia cierta si los resultados del estudio SIPPET pueden extrapolarse al riesgo de inhibidores en los PNTP en la práctica clínica actual en la UE, ya que la modalidad de tratamiento y la intensidad fueron supuestos factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores en estudios anteriores. Cabe señalar que los RCP de la UE no incluyen la profilaxis modificada (como se define en el estudio SIPPET) como posología autorizada, y no está claro el efecto que puede tener el desequilibrio aparente en las otras combinaciones de modalidades de tratamiento no especificadas sobre los resultados del SIPPET. Por consiguiente, sigue sin conocerse si el

mismo riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores observado en el estudio SIPPET sería aparente en las poblaciones de pacientes tratadas según la asistencia habitual en otros países en los que la modalidad de tratamiento (es decir, profilaxis primaria) es diferente de la empleada en el estudio. Los puntos de clarificación adicionales presentados por los autores del SIPPET no disipan totalmente esta incertidumbre.

Tras examinar los resultados del estudio SIPPET mencionados anteriormente, la bibliografía científica publicada y toda la información presentada por los TAC, así como las opiniones de los expertos vertidas en la reunión de expertos *ad hoc*, el PRAC ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El desarrollo de inhibidores es un riesgo identificado con los productos con FVIIIIdp y FVIIIr. Aunque los estudios clínicos de algunos productos concretos han identificado un número limitado de casos de desarrollo de inhibidores, en general, se trataba de estudios pequeños con limitaciones metodológicas o de estudios que no tenían un diseño adecuado para evaluar este riesgo.
- Los productos con FVIII son heterogéneos y no se puede descartar la verosimilitud de que existan tasas diferentes de desarrollo de inhibidores entre cada producto.
- Los diferentes estudios han identificado que el desarrollo de inhibidores es muy variable entre los productos, pero es dudoso que puedan hacerse comparaciones directas entre los resultados de los estudios debido a la diversidad de los métodos y de las poblaciones de pacientes con el tiempo.
- El estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en productos (algunos de ellos autorizados más recientemente) que no se incluyeron en esos estudios.
- Por último, el PRAC señaló que, hasta el momento, la mayoría de los estudios que evaluaron el riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre las clases de productos con FVIII adolecen de una diversidad de limitaciones metodológicas potenciales y, basándose en los datos disponibles, consideró que no había pruebas claras y constantes que indicasen diferencias en el riesgo relativo entre las clases de productos con FVIII. En concreto, los resultados del estudio SIPPET, así como los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas del TAC, no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIIIIdp.

Por todo lo expuesto, el PRAC recomendó las siguientes modificaciones de las secciones 4.4, 4.8 y 5.1 del RCP y de las secciones 2 y 4 del prospecto de los productos con FVIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (carencia congénita de factor VIII), detalladas a continuación:

- La sección 4.4 de la ficha técnica debe modificarse para incluir una advertencia sobre la importancia clínica que tiene la vigilancia de los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del FVIII (en especial, advertencia sobre las consecuencias clínicas de títulos bajos, en comparación con títulos altos, de inhibidores).
- Con respecto a las secciones 4.8 y 5.1 del RCP, el PRAC indicó que varios productos con FVIII incluyen actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores con cada producto concreto. Los datos científicos indican que todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de

desarrollo de inhibidores, por lo que se deberían eliminar estas declaraciones. Los datos disponibles respaldan que la frecuencia de desarrollo de inhibidores de FVIII se encuentra en la categoría de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP; por tanto, el PRAC recomienda que los RCP reflejen estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario. En el caso de los productos cuya ficha técnica contenga la siguiente declaración relativa a los PNTP en la sección 4.2: «<Pacientes no tratados previamente. Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de {nombre (de fantasía)} en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos. >», no se debe aplicar la frecuencia anterior en los PNTP. En cuanto a la sección 5.1, deben eliminarse todas las referencias a los estudios sobre el desarrollo de inhibidores en PNTP y en PTP, salvo que los estudios se realizaran de conformidad con un plan de investigación pediátrica o que proporcionen pruebas contundentes de que la frecuencia de inhibidores es inferior a «muy frecuente» en los PNTP o es diferente de «poco frecuente» en los PTP (como se establece en los anexos del informe de evaluación del PRAC).

Además de la evaluación de la totalidad de las respuestas presentadas por el TAC en relación con susoctocog alfa (Obizur), el PRAC considera que el resultado de este procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 no se aplica a este producto, a la vista de la indicación de Obizur (hemofilia A adquirida debido a anticuerpos inhibidores del FVIII endógeno), y a la población destinataria diferente.

Relación riesgo/beneficio

Tras examinar los datos actuales del estudio SIPPET, los datos de los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas de los TAC y las opiniones vertidas por los expertos que participaron en la reunión de expertos *ad hoc*, el PRAC aceptó que las pruebas actuales no proporcionan pruebas claras y uniformes que demuestren diferencias estadística y clínicamente significativas en el riesgo de inhibidores entre los productos con FVIIIr y FVIIIIdp. No es posible extraer conclusiones acerca del papel del FVW en la protección frente al desarrollo de inhibidores.

Teniendo en cuenta que estos productos son heterogéneos, esto no impide que algunos productos concretos se asocien a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en estudios de PNTP en curso o futuros.

Los estudios individuales han identificado una gran variedad de frecuencias de inhibidores en los PNTP entre los productos, y el estudio SIPPET no se diseñó para diferenciar entre los distintos productos de cada clase. Debido a las grandes diferencias en los métodos de estudio y en las poblaciones de pacientes que se han estudiado a lo largo del tiempo, y a los resultados irregulares entre los estudios, el PRAC señaló que la totalidad de las pruebas no respaldan la conclusión de que los medicamentos con factor VIII recombinante, como clase, tengan un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores que la clase de medicamentos derivados del plasma.

Por otra parte, el PRAC advirtió que la información sobre el producto de varios medicamentos con FVIII contiene actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores con cada producto concreto. Según las pruebas existentes, todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, en la categoría de frecuencia de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP, por lo que el PRAC recomienda que los RCP reflejen estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario.

Por los motivos anteriores, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de los productos con factor VIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (carencia congénita de factor VIII) sigue siendo favorable, siempre que se apliquen los cambios acordados en la información sobre el producto (secciones 4.4, 4.8 y 5.1 del RCP).

Procedimiento de revisión

Tras la adopción de la recomendación del PRAC durante su reunión de mayo de 2017, el TAC LFB Biomedicaments expresó su desacuerdo con la recomendación inicial del PRAC.

Dados los motivos detallados expuestos por el TAC, el PRAC llevó a cabo una nueva evaluación de los datos disponibles en el contexto de la revisión.

Comentarios del PRAC sobre los motivos de la revisión

El estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en los productos (algunos de ellos autorizados más recientemente) que no se incluyeron en esos estudios. Los resultados del estudio SIPPET y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIIIIdp.

En general, el PRAC mantiene sus conclusiones de que la información normalizada sobre la frecuencia para los productos con FVIII en PNTP y PTP debe reflejarse en la sección 4.8 del RCP, salvo que se demuestre otra frecuencia para un medicamento concreto en estudios clínicos sólidos, cuyos resultados se resumirían en la sección 5.1.

Consulta a expertos

El PRAC consultó a una reunión de expertos *ad hoc* acerca de algunos de los aspectos que formaban parte de los motivos detallados presentados por LFB Biomedicaments.

El líneas generales, el grupo de expertos respaldó las conclusiones iniciales del PRAC y se mostró de acuerdo en que la información sobre el producto propuesta contenía un nivel de información adecuado para comunicar debidamente el riesgo de desarrollo de inhibidores a los médicos prescriptores y a los pacientes. No se recomendaron comunicaciones adicionales sobre factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores al margen de la información sobre el producto ni medidas de minimización de riesgos adicionales.

El grupo también convino en que no debían incluirse en el RCP datos específicos sobre la frecuencia de inhibidores con cada producto, ya que los estudios disponibles no tienen potencia suficiente para extraer conclusiones precisas sobre la frecuencia absoluta para cada producto ni sobre la frecuencia relativa de inhibidores entre los productos.

Los expertos subrayaron que debe alentarse la colaboración entre el mundo académica, la industria y los organismos reguladores para recopilar datos armonizados mediante registros.

Conclusiones del PRAC

En conclusión, tras la evaluación inicial y el procedimiento de revisión, el PRAC mantiene su conclusión de que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano sigue siendo favorable, siempre que se introduzcan los cambios acordados en la información sobre el producto (secciones 4.4, 4.8 y 5.1 de la ficha técnica).

El PRAC adoptó una recomendación el 1 de septiembre de 2017 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, conforme al Artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, motivado por los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano (ver Anexo I y Anexo A).
- El PRAC tuvo en cuenta la totalidad de los datos presentados acerca del riesgo de desarrollo de inhibidores con las clases de productos con FVIII recombinante y derivado del plasma en pacientes no tratados previamente (PNTP). Esto incluye la bibliografía científica publicada (estudio SIPPET⁶), los datos generados en ensayos clínicos individuales y en una serie de estudios observacionales presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización, incluidos los datos obtenidos en grandes estudios de cohortes multicéntricos, los datos presentados por las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE, así como las respuestas proporcionadas por los autores del estudio SIPPET. El PRAC también examinó los motivos aducidos por LFB Biomedicaments en los que fundamentó su solicitud de revisión de la recomendación del PRAC y las opiniones de dos reuniones de expertos celebradas el 22 de febrero y el 3 de agosto de 2017.
- El PRAC señaló que el estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII en total. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en los productos que no se incluyeron en esos estudios.
- El PRAC también tuvo en cuenta que los estudios realizados hasta el momento adolecen de diversas limitaciones metodológicas y, en resumidas cuentas, no existen pruebas claras y uniformes basadas en los datos disponibles que sugieran diferencias en los riesgos relativos entre las clases de productos con FVIII. En concreto, los resultados del estudio SIPPET y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas del TAC, no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIIIIdp. Teniendo en cuenta que estos productos son heterogéneos, ello no impide que algunos productos concretos se asocien a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en estudios de PNTP en curso o futuros.
- El PRAC indicó que la eficacia y la seguridad de los productos con factor VIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A han quedado demostradas. Sobre la base de los datos disponibles, el PRAC consideró que está justificado actualizar la ficha técnica de los productos con FVIII: se debe modificar la sección 4.4 para incluir una advertencia sobre la importancia clínica de la vigilancia de los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del FVIII. Con respecto a las secciones 4.8 y 5.1, el PRAC indicó que varios productos con FVIII incluyen actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores para productos concretos. Los resultados de los estudios clínicos que no sean suficientemente sólidos (p. ej., adolecen de limitaciones metodológicas) no deberían reflejarse en la información sobre el producto de los medicamentos con FVIII. El PRAC recomendó modificar en consecuencia la información sobre el producto. Además, según las pruebas existentes, todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, en la categoría de frecuencia de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP, por lo que el PRAC recomendó que la información sobre el

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

producto de estos medicamentos refleje estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario.

Por consiguiente, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano sigue siendo favorable y recomendó que se modificasen los términos de las autorizaciones de comercialización.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Medicamento con autorización anulada