

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Всеки флакон съдържа номинално 250 IU коагулационен фактор VIII (октоког алфа) (octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

2.2 Качествен и количествен състав

Един ml Helixate NexGen 250 IU съдържа приблизително 100 IU (250 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU). Специфичната активност на Helixate NexGen е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

Разтворител: вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор .

Прах: сух бял до бледо-жълт прах.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на FVIII (% от нормата) × 0,5

II. Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) =
$$\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:

Вид на кръвоизлива/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
Хирургични интервенции <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и постоперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъсната инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъсната инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

Непрекъсната инфузия

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. Helixate NexGen съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 IU до 40 IU Helixate NexGen на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Helixate NexGen са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционални изпитвания при деца от всички възрасти.

Пациенти с инхибитори

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с Helixate NexGen. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Helixate NexGen трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Непрекъсната инфузия

Helixate NexGen може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
Клирънс: 3 ml/h/kg			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100% (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на Helixate NexGen. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия.. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са имуноглобулини от клас IgG, директно насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, които са определени количествено в Бетезда единици (Bethesda units, BU) за милилитър плазма като се използва модифициран анализ. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с фактор VIII и генетичните фактори като този риск е най-висок в първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на експозиция.

Случаи на повторна поява на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт с фактор VIII към друг при предварително лекувани пациенти с повече от 100 дни на експозиция, които имат анамнестични данни за образуване на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно мониториране на всички пациенти за появата на инхибитор след смяната на всеки продукт.

Като цяло, всички пациенти, лекувани с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторирани за образуване на инхибитори със съответно клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Ако не бъдат постигнати очакваните плазмени нива на активност, на фактор VIII или ако не бъде постигнат контрол върху кръвенето с подходяща доза, трябва да се направят тестове за наличност, на инхибитор, на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор е възможно терапията с фактор VIII да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Поведението при такива пациенти трябва да се ръководи от лекари с опит в лечението на хемофилия и с инхибиторите на фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъсната инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозата на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на Helixate NexGen да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на Helixate NexGen с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Helixate NexGen.

Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит с употреба на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно Helixate NexGen трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Helixate NexGen не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хриптене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Възможно е пациентите с хемофилия А да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII. Състоянието може да се проявява с недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва свързване със специализиран център по хемофилия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Стандартни Системо- органи класове	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки / С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при PUP и MTP)*		Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при РТР в клинични изпитвания и постмаркетин гови проучвания)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувстви телност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувств ителност (вкл. анафилакти чна реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

PUP (previously untreated patients) = нелекувани в миналото пациенти

РТР (previously treated patients) = лекувани в миналото пациенти

MTP (minimally treated patients) – минимално лекувани пациенти

* вижте по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Образуване на инхибитори

Има съобщения за развитие на инхибитори при нелекувани и лекувани в миналото пациенти (PUP / РТР) (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания Helixate NexGen е използван за лечение на епизоди на кървене при 37 предварително нелекувани пациенти (PUP) и 23 подложени на лечение в малка степен педиатрични пациенти (MTPs, определени като такива с ≤ 4 дни на експозиция) с остатъчен FVIII:C < 2 IU/dl. Пет от 37 (14%) PUP и 4 от 23 (17%) MTP пациенти, лекувани с Helixate NexGen са развили инхибитори в рамките на 20 дни експозиция. Общо 9 от 60 (15%) са

образували инхибитори. Един пациент е бил загубен за проследяване и един пациент е развил инхибитор с нисък титър по време на проследяването след края на проучването. При едно обсервационно проучване честотата на развитието на инхибитори при предварително нелекувани пациенти с тежка хемофилия А е била 64/183 (37,7%) при прилагане на Helixate NexGen (проследяване до 75 дни след експозицията).

В клинични проучвания при 73 предварително лекувани пациенти (РТР, определени като такива с ≥ 100 дни на експозиция), проследени в продължение на 4 години, не е наблюдавано *de novo* образуване на инхибитори.

В разширени обсервационни проучвания с Helixate NexGen след разрешаване за употреба, включващи повече от 1 000 пациенти е наблюдавано следното: по-малко от 0,2% РТР образуват *de novo* инхибитори.

Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. APTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на Helixate NexGen са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че Helixate NexGen може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбозите на мястото на инфузията е използван хепарин.

Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

Индукция на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индукцията на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че Helixate NexGen е бил използван за индукция на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с Helixate NexGen и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Анализът на всички документирани *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при Helixate NexGen. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

Разпределение и елиминиране

След приложение на Helixate NexGen, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при Helixate NexGen за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при Helixate NexGen при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на Helixate NexGen, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествващия продукт на Helixate NexGen.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Глицин,
натриев хлорид,
калциев хлорид,
хистидин,
полисорбат 80,
захароза.

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение да се използва само предоставеният набор, тъй като е възможен неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка Helixate NexGen съдържа:

- един флакон с прах (флакон 10 ml от безцветно стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- един флакон с разтворител (флакон 6 ml от безцветно стъкло 1 тип със сива хлорбутилова запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- допълнителна опаковка, съдържаща
 - 1 филтърно трансферно устройство 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 набор за венепункция
 - 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
 - 2 тампона, напоени с алкохол, за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на Helixate NexGen.

Helixate NexGen прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml вода за инжекции), като се използва предоставеното стерилно Mix2Vial филтърно трансферно устройство. За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате. Внимателно въртете флакона, докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди приложение парентерални лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте Helixate NexGen, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля през Mix2Vial филтърно трансферно устройство в стерилната спринцовка за еднократна употреба (и двете се предоставят). Helixate NexGen трябва да се приготви и приложи с помощта на включените във всяка опаковка компоненти.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.

Само за еднократна употреба. Останалият след приложението разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU коагулационен фактор VIII (октоког алфа) (octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

2.2 Качествен и количествен състав

Един ml Helixate NexGen 500 IU съдържа приблизително 200 IU (500 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU). Специфичната активност на Helixate NexGen е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

Разтворител: вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор .

Прах: сух бял до бледо-жълт прах.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на FVIII (% от нормата) × 0,5

II. Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) =
$$\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:

Вид на кръвоизлив/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
Хирургични интервенции <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и постоперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъсната инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъсната инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

Непрекъсната инфузия

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. Helixate NexGen съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 IU до 40 IU Helixate NexGen на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Helixate NexGen са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционални изпитвания при деца от всички възрасти.

Пациенти с инхибитори

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с Helixate NexGen. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Helixate NexGen трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Непрекъсната инфузия

Helixate NexGen може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
Клирънс: 3 ml/h/kg			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100% (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на Helixate NexGen. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са имуноглобулини от клас IgG, директно насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, които са определени количествено в Бетезда единици (Bethesda units, BU) за милилитър плазма като се използва модифициран анализ. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с фактор VIII и генетичните фактори като този риск е най-висок в първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на експозиция.

Случаи на повторна поява на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт с фактор VIII към друг при предварително лекувани пациенти с повече от 100 дни на експозиция, които имат анамнестични данни за образуване на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно мониториране на всички пациенти за появата на инхибитор след смяната на всеки продукт.

Като цяло, всички пациенти, лекувани с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторираны за образуване на инхибитори със съответно клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Ако не бъдат постигнати очакваните плазмени нива на активност, на фактор VIII или ако не бъде постигнат контрол върху кръвенето с подходяща доза, трябва да се направят тестове за наличност, на инхибитор, на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор е възможно терапията с фактор VIII да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Поведението при такива пациенти трябва да се ръководи от лекари с опит в лечението на хемофилия и с инхибиторите на фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъсната инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозите на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на Helixate NexGen да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на Helixate NexGen с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Helixate NexGen.

Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит с употреба на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно Helixate NexGen трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Helixate NexGen не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хриптене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Възможно е пациентите с хемофилия А да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII. Състоянието може да се проявява с недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва свързване със специализиран център по хемофилия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Стандартни Системо- органи класове	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки / С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при PUP и MTP)*		Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при РТР в клинични изпитвания и постмаркетин гови проучвания)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувстви телност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувств ителност (вкл. анафилакти чна реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

PUP (previously untreated patients) = нелекувани в миналото пациенти

РТР (previously treated patients) = лекувани в миналото пациенти

MTP (minimally treated patients) – минимално лекувани пациенти

* вижте по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Образуване на инхибитори

Има съобщения за развитие на инхибитори при нелекувани и лекувани в миналото пациенти (PUP / РТР) (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания Helixate NexGen е използван за лечение на епизоди на кървене при 37 предварително нелекувани пациенти (PUP) и 23 подложени на лечение в малка степен педиатрични пациенти (MTPs, определени като такива с ≤ 4 дни на експозиция) с остатъчен FVIII:C < 2 IU/dl. Пет от 37 (14%) PUP и 4 от 23 (17%) MTP пациенти, лекувани с Helixate NexGen са развили инхибитори в рамките на 20 дни експозиция. Общо 9 от 60 (15%) са

образували инхибитори. Един пациент е бил загубен за проследяване и един пациент е развил инхибитор с нисък титър по време на проследяването след края на проучването. При едно обсервационно проучване честотата на развитието на инхибитори при предварително нелекувани пациенти с тежка хемофилия А е била 64/183 (37,7%) при прилагане на Helixate NexGen (проследяване до 75 дни след експозицията).

В клинични проучвания при 73 предварително лекувани пациенти (РТР, определени като такива с ≥ 100 дни на експозиция), проследени в продължение на 4 години, не е наблюдавано *de novo* образуване на инхибитори.

В разширени обсервационни проучвания с Helixate NexGen след разрешаване за употреба, включващи повече от 1 000 пациенти е наблюдавано следното: по-малко от 0,2% РТР образуват *de novo* инхибитори.

Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. aPTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на Helixate NexGen са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че Helixate NexGen може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбофлебит на мястото на инфузията е използван хепарин.

Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

Индукция на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индукцията на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че Helixate NexGen е бил използван за индукция на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с Helixate NexGen и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Анализът на всички документиран *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при Helixate NexGen. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

Разпределение и елиминиране

След приложение на Helixate NexGen, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при Helixate NexGen за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при Helixate NexGen при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на Helixate NexGen, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествашия продукт на Helixate NexGen.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Глицин,
натриев хлорид,
калциев хлорид,
хистидин,
полисорбат 80,
захароза.

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение да се използва само предоставеният набор, тъй като е възможен неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка Helixate NexGen съдържа:

- един флакон с прах (флакон 10 ml от безцветно стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- един флакон с разтворител (флакон 6 ml от безцветно стъкло 1 тип със сива хлорбутилова запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- допълнителна опаковка, съдържаща
 - 1 филтърно трансферно устройство 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 набор за венепункция
 - 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
 - 2 тампона, напоени с алкохол, за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на Helixate NexGen.

Helixate NexGen прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml вода за инжекции), като се използва предоставеното стерилно Mix2Vial филтърно трансферно устройство. За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате. Внимателно въртете флакона, докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди приложение парентерални лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте Helixate NexGen, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля през Mix2Vial филтърно трансферно устройство в стерилната спринцовка за еднократна употреба (и двете се предоставят). Helixate NexGen трябва да се приготви и приложи с помощта на включените във всяка опаковка компоненти.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.

Само за еднократна употреба. Останалият след приложението разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Всеки флакон съдържа номинално 1000 IU коагулационен фактор VIII (октоког алфа) (octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

2.2 Качествен и количествен състав

Един ml Helixate NexGen 1000 IU съдържа приблизително 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU). Специфичната активност на Helixate NexGen е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

Разтворител: вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор .

Прах: сух бял до бледо-жълт прах.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на FVIII (% от нормата) × 0,5

II. Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) =
$$\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:

Вид на кръвоизлив/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
Хирургични интервенции <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и постоперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъсната инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъсната инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

Непрекъсната инфузия

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. Helixate NexGen съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 IU до 40 IU Helixate NexGen на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Helixate NexGen са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционални изпитвания при деца от всички възрасти.

Пациенти с инхибитори

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с Helixate NexGen. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Helixate NexGen трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Непрекъсната инфузия

Helixate NexGen може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
Клирънс: 3 ml/h/kg			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100% (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на Helixate NexGen. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия.. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са имуноглобулини от клас IgG, директно насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, които са определени количествено в Бетезда единици (Bethesda units, BU) за милилитър плазма като се използва модифициран анализ. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с фактор VIII и генетичните фактори като този риск е най-висок в първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на експозиция.

Случаи на повторна поява на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт с фактор VIII към друг при предварително лекувани пациенти с повече от 100 дни на експозиция, които имат анамнестични данни за образуване на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно мониториране на всички пациенти за появата на инхибитор след смяната на всеки продукт.

Като цяло, всички пациенти, лекувани с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторирани за образуване на инхибитори със съответно клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Ако не бъдат постигнати очакваните плазмени нива на активност, на фактор VIII или ако не бъде постигнат контрол върху кръвенето с подходяща доза, трябва да се направят тестове за наличност, на инхибитор, на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор е възможно терапията с фактор VIII да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Поведението при такива пациенти трябва да се ръководи от лекари с опит в лечението на хемофилия и с инхибиторите на фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъсната инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозата на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на Helixate NexGen да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на Helixate NexGen с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Helixate NexGen.

Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит с употреба на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно Helixate NexGen трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Helixate NexGen не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хриптене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Възможно е пациентите с хемофилия А да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII. Състоянието може да се проявява с недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва свързване със специализиран център по хемофилия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Стандартни Системо- органи класове	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки / С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при PUP и MTP)*		Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при РТР в клинични изпитвания и постмаркетин гови проучвания)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувстви телност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувств ителност (вкл. анафилакти чна реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

PUP (previously untreated patients) = нелекувани в миналото пациенти

РТР (previously treated patients) = лекувани в миналото пациенти

MTP (minimally treated patients) – минимално лекувани пациенти

* вижте по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Образуване на инхибитори

Има съобщения за развитие на инхибитори при нелекувани и лекувани в миналото пациенти (PUP / РТР) (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания Helixate NexGen е използван за лечение на епизоди на кървене при 37 предварително нелекувани пациенти (PUP) и 23 подложени на лечение в малка степен педиатрични пациенти (MTPs, определени като такива с ≤ 4 дни на експозиция) с остатъчен FVIII:C < 2 IU/dl. Пет от 37 (14%) PUP и 4 от 23 (17%) MTP пациенти, лекувани с Helixate NexGen са развили инхибитори в рамките на 20 дни експозиция. Общо 9 от 60 (15%) са

образували инхибитори. Един пациент е бил загубен за проследяване и един пациент е развил инхибитор с нисък титър по време на проследяването след края на проучването. При едно обсервационно проучване честотата на развитието на инхибитори при предварително нелекувани пациенти с тежка хемофилия А е била 64/183 (37,7%) при прилагане на Helixate NexGen (проследяване до 75 дни след експозицията).

В клинични проучвания при 73 предварително лекувани пациенти (РТР, определени като такива с ≥ 100 дни на експозиция), проследени в продължение на 4 години, не е наблюдавано *de novo* образуване на инхибитори.

В разширени обсервационни проучвания с Helixate NexGen след разрешаване за употреба, включващи повече от 1 000 пациенти е наблюдавано следното: по-малко от 0,2% РТР образуват *de novo* инхибитори.

Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. APTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на Helixate NexGen са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че Helixate NexGen може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбофлебит на мястото на инфузията е използван хепарин.

Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

Индукция на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индукцията на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че Helixate NexGen е бил използван за индукция на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с Helixate NexGen и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Анализът на всички документирани *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при Helixate NexGen. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

Разпределение и елиминиране

След приложение на Helixate NexGen, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при Helixate NexGen за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при Helixate NexGen при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на Helixate NexGen, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествашия продукт на Helixate NexGen.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Глицин,
натриев хлорид,
калциев хлорид,
хистидин,
полисорбат 80,
захароза.

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение да се използва само предоставеният набор, тъй като е възможен неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка Helixate NexGen съдържа:

- един флакон с прах (флакон 10 ml от безцветно стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- един флакон с разтворител (флакон 6 ml от безцветно стъкло 1 тип със сива хлорбутилова запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- допълнителна опаковка, съдържаща
 - 1 филтърно трансферно устройство 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 набор за венепункция
 - 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
 - 2 тампона, напоени с алкохол, за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на Helixate NexGen.

Helixate NexGen прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml вода за инжекции), като се използва предоставеното стерилно Mix2Vial филтърно трансферно устройство. За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате. Внимателно въртете флакона, докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди приложение парентерални лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте Helixate NexGen, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля през Mix2Vial филтърно трансферно устройство в стерилната спринцовка за еднократна употреба (и двете се предоставят). Helixate NexGen трябва да се приготви и приложи с помощта на включените във всяка опаковка компоненти.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.

Само за еднократна употреба. Останалият след приложението разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Всеки флакон съдържа номинално 2000 IU коагулационен фактор VIII (октоког алфа) (octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

2.2 Качествен и количествен състав

Един ml Helixate NexGen 2000 IU съдържа приблизително 400 IU (2000 IU / 5,0 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU). Специфичната активност на Helixate NexGen е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

Разтворител: вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор .

Прах: сух бял до бледо-жълт прах.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на FVIII (% от нормата) × 0,5

II. Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) =
$$\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:

Вид на кръвоизлив/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
Хирургични интервенции <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и постоперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъсната инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъсната инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

Непрекъсната инфузия

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. Helixate NexGen съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 IU до 40 IU Helixate NexGen на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Helixate NexGen са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционални изпитвания при деца от всички възрасти.

Пациенти с инхибитори

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с Helixate NexGen. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Helixate NexGen трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Непрекъсната инфузия

Helixate NexGen може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
Клирънс: 3 ml/h/kg			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100% (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на Helixate NexGen. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия.. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са имуноглобулини от клас IgG, директно насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, които са определени количествено в Бетезда единици (Bethesda units, BU) за милилитър плазма като се използва модифициран анализ. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с фактор VIII и генетичните фактори като този риск е най-висок в първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на експозиция.

Случаи на повторна поява на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт с фактор VIII към друг при предварително лекувани пациенти с повече от 100 дни на експозиция, които имат анамнестични данни за образуване на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно мониториране на всички пациенти за появата на инхибитор след смяната на всеки продукт.

Като цяло, всички пациенти, лекувани с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторираны за образуване на инхибитори със съответно клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Ако не бъдат постигнати очакваните плазмени нива на активност, на фактор VIII или ако не бъде постигнат контрол върху кръвенето с подходяща доза, трябва да се направят тестове за наличност, на инхибитор, на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор е възможно терапията с фактор VIII да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Поведението при такива пациенти трябва да се ръководи от лекари с опит в лечението на хемофилия и с инхибиторите на фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъсната инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозата на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на Helixate NexGen да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на Helixate NexGen с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Helixate NexGen.

Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит с употреба на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно Helixate NexGen трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Helixate NexGen не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хриптене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Възможно е пациентите с хемофилия А да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII. Състоянието може да се проявява с недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва свързване със специализиран център по хемофилия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Стандартни Системо- органи класове	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки / С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при PUP и MTP)*		Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при РТР в клинични изпитвания и постмаркетин гови проучвания)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувстви телност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувств ителност (вкл. анафилакти чна реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

PUP (previously untreated patients) = нелекувани в миналото пациенти

РТР (previously treated patients) = лекувани в миналото пациенти

MTP (minimally treated patients) – минимално лекувани пациенти

* вижте по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Образуване на инхибитори

Има съобщения за развитие на инхибитори при нелекувани и лекувани в миналото пациенти (PUP / РТР) (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания Helixate NexGen е използван за лечение на епизоди на кървене при 37 предварително нелекувани пациенти (PUP) и 23 подложени на лечение в малка степен педиатрични пациенти (MTPs, определени като такива с ≤ 4 дни на експозиция) с остатъчен FVIII:C < 2 IU/dl. Пет от 37 (14%) PUP и 4 от 23 (17%) MTP пациенти, лекувани с Helixate NexGen са развили инхибитори в рамките на 20 дни експозиция. Общо 9 от 60 (15%) са

образували инхибитори. Един пациент е бил загубен за проследяване и един пациент е развил инхибитор с нисък титър по време на проследяването след края на проучването. При едно обсервационно проучване честотата на развитието на инхибитори при предварително нелекувани пациенти с тежка хемофилия А е била 64/183 (37,7%) при прилагане на Helixate NexGen (проследяване до 75 дни след експозицията).

В клинични проучвания при 73 предварително лекувани пациенти (РТР, определени като такива с ≥ 100 дни на експозиция), проследени в продължение на 4 години, не е наблюдавано *de novo* образуване на инхибитори.

В разширени обсервационни проучвания с Helixate NexGen след разрешаване за употреба, включващи повече от 1 000 пациенти е наблюдавано следното: по-малко от 0,2% РТР образуват *de novo* инхибитори.

Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. APTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на Helixate NexGen са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че Helixate NexGen може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбофлебит на мястото на инфузията е използван хепарин.

Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

Индукциране на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индукцирането на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че Helixate NexGen е бил използван за индукциране на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с Helixate NexGen и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Анализът на всички документирани *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при Helixate NexGen. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

Разпределение и елиминиране

След приложение на Helixate NexGen, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при Helixate NexGen за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при Helixate NexGen при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на Helixate NexGen, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествващия продукт на Helixate NexGen.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Глицин,
натриев хлорид,
калциев хлорид,
хистидин,
полисорбат 80,
захароза.

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение да се използва само предоставеният набор, тъй като е възможен неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка Helixate NexGen съдържа:

- един флакон с прах (флакон 10 ml от безцветно стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- един флакон с разтворител (флакон 6 ml от безцветно стъкло 1 тип със сива хлорбутилова запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- допълнителна опаковка, съдържаща
 - 1 филтърно трансферно устройство 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 набор за венепункция
 - 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
 - 2 тампона, напоени с алкохол, за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на Helixate NexGen.

Helixate NexGen прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (5,0 ml вода за инжекции), като се използва предоставеното стерилно Mix2Vial филтърно трансферно устройство. За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате. Внимателно въртете флакона, докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди приложение парентерални лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте Helixate NexGen, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля през Mix2Vial филтърно трансферно устройство в стерилната спринцовка за еднократна употреба (и двете се предоставят). Helixate NexGen трябва да се приготви и приложи с помощта на включените във всяка опаковка компоненти.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.

Само за еднократна употреба. Останалият след приложението разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Всеки флакон съдържа номинално 3000 IU коагулационен фактор VIII (октоког алфа) (octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

2.2 Качествен и количествен състав

Един ml Helixate NexGen 3000 IU съдържа приблизително 600 IU (3000 IU / 5,0 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU). Специфичната активност на Helixate NexGen е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

Разтворител: вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор .

Прах: сух бял до бледо-жълт прах.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на FVIII (% от нормата) × 0,5

II. Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) =
$$\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:

Вид на кръвоизлив/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
Хирургични интервенции <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и постоперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъсната инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъсната инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

Непрекъсната инфузия

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. Helixate NexGen съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 IU до 40 IU Helixate NexGen на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Helixate NexGen са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционални изпитвания при деца от всички възрасти.

Пациенти с инхибитори

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с Helixate NexGen. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Helixate NexGen трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Непрекъсната инфузия

Helixate NexGen може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
Клирънс: 3 ml/h/kg			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100% (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на Helixate NexGen. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия.. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са имуноглобулини от клас IgG, директно насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, които са определени количествено в Бетезда единици (Bethesda units, BU) за милилитър плазма като се използва модифициран анализ. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с фактор VIII и генетичните фактори като този риск е най-висок в първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на експозиция.

Случаи на повторна поява на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт с фактор VIII към друг при предварително лекувани пациенти с повече от 100 дни на експозиция, които имат анамнестични данни за образуване на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно мониториране на всички пациенти за появата на инхибитор след смяната на всеки продукт.

Като цяло, всички пациенти, лекувани с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторирани за образуване на инхибитори със съответно клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Ако не бъдат постигнати очакваните плазмени нива на активност, на фактор VIII или ако не бъде постигнат контрол върху кръвенето с подходяща доза, трябва да се направят тестове за наличност, на инхибитор, на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор е възможно терапията с фактор VIII да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Поведението при такива пациенти трябва да се ръководи от лекари с опит в лечението на хемофилия и с инхибиторите на фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъсната инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозата на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на Helixate NexGen да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на Helixate NexGen с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Helixate NexGen.

Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит с употреба на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно Helixate NexGen трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Helixate NexGen не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хриптене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Възможно е пациентите с хемофилия А да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII. Състоянието може да се проявява с недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва свързване със специализиран център по хемофилия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Стандартни Системо- органи класове	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки / С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при PUP и MTP)*		Образуване на инхибитор на FVIII (съобщени при РТР в клинични изпитвания и постмаркетин гови проучвания)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувстви телност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувств ителност (вкл. анафилакти чна реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

PUP (previously untreated patients) = нелекувани в миналото пациенти

РТР (previously treated patients) = лекувани в миналото пациенти

MTP (minimally treated patients) – минимално лекувани пациенти

* вижте по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Образуване на инхибитори

Има съобщения за развитие на инхибитори при нелекувани и лекувани в миналото пациенти (PUP / РТР) (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания Helixate NexGen е използван за лечение на епизоди на кървене при 37 предварително нелекувани пациенти (PUP) и 23 подложени на лечение в малка степен педиатрични пациенти (MTPs, определени като такива с ≤ 4 дни на експозиция) с остатъчен FVIII:C < 2 IU/dl. Пет от 37 (14%) PUP и 4 от 23 (17%) MTP пациенти, лекувани с Helixate NexGen са развили инхибитори в рамките на 20 дни експозиция. Общо 9 от 60 (15%) са

образували инхибитори. Един пациент е бил загубен за проследяване и един пациент е развил инхибитор с нисък титър по време на проследяването след края на проучването. При едно обсервационно проучване честотата на развитието на инхибитори при предварително нелекувани пациенти с тежка хемофилия А е била 64/183 (37,7%) при прилагане на Helixate NexGen (проследяване до 75 дни след експозицията).

В клинични проучвания при 73 предварително лекувани пациенти (РТР, определени като такива с ≥ 100 дни на експозиция), проследени в продължение на 4 години, не е наблюдавано *de novo* образуване на инхибитори.

В разширени обсервационни проучвания с Helixate NexGen след разрешаване за употреба, включващи повече от 1 000 пациенти е наблюдавано следното: по-малко от 0,2% РТР образуват *de novo* инхибитори.

Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. APTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на Helixate NexGen са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че Helixate NexGen може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбофлебит на мястото на инфузията е използван хепарин.

Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

Индукция на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индукцията на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че Helixate NexGen е бил използван за индукция на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с Helixate NexGen и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Анализът на всички документирани *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при Helixate NexGen. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

Разпределение и елиминиране

След приложение на Helixate NexGen, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при Helixate NexGen за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при Helixate NexGen при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на Helixate NexGen, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествашия продукт на Helixate NexGen.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Глицин,
натриев хлорид,
калциев хлорид,
хистидин,
полисорбат 80,
захароза.

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение да се използва само предоставеният набор, тъй като е възможен неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка Helixate NexGen съдържа:

- един флакон с прах (флакон 10 ml от безцветно стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- един флакон с разтворител (флакон 6 ml от безцветно стъкло 1 тип със сива хлорбутилова запушалка, която на съдържа латекс, и алуминиева обкатка)
- допълнителна опаковка, съдържаща
 - 1 филтърно трансферно устройство 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 набор за венепункция
 - 1 спринцовка 5 ml за еднократна употреба
 - 2 тампона, напоени с алкохол, за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на Helixate NexGen.

Helixate NexGen прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (5,0 ml вода за инжекции), като се използва предоставеното стерилно Mix2Vial филтърно трансферно устройство. За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате. Внимателно въртете флакона, докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди приложение парентерални лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте Helixate NexGen, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля през Mix2Vial филтърно трансферно устройство в стерилната спринцовка за еднократна употреба (и двете се предоставят). Helixate NexGen трябва да се приготви и приложи с помощта на включените във всяка опаковка компоненти.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.

Само за еднократна употреба. Останалият след приложението разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU октоког алфа (100 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

- 1 флакон прах за инжекционен разтвор
- 1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Helixate NexGen 250

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах за инжекционен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Helixate NexGen 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU октоког алфа (100 IU/ml след разтваряне)

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За разтваряне на Helixate NexGen, вижте листовката. Използвайте цялото съдържание.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 500 IU октоког алфа (200 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

- 1 флакон прах за инжекционен разтвор
- 1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Helixate NexGen 500

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах за инжекционен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Helixate NexGen 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 IU октоког алфа (200 IU/ml след разтваряне)

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За разтваряне на Helixate NexGen, вижте листовката. Използвайте цялото съдържание.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

- 1 флакон прах за инжекционен разтвор
- 1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Helixate NexGen 1000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах за инжекционен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Helixate NexGen 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За разтваряне на Helixate NexGen, вижте листовката. Използвайте цялото съдържание.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 2000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

- 1 флакон прах за инжекционен разтвор
- 1 флакон с 5,0 ml вода за инжекции

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Helixate NexGen 2000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах за инжекционен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Helixate NexGen 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон с 5,0 ml вода за инжекции

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За разтваряне на Helixate NexGen, вижте листовката. Използвайте цялото съдържание.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5,0 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Helixate NexGen 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 3000 IU октоког алфа (600 IU/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

- 1 флакон прах за инжекционен разтвор
- 1 флакон с 5,0 ml вода за инжекции

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/144/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Helixate NexGen 3000

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах за инжекционен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Helixate NexGen 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3000 IU октоког алфа (600 IU/ml след разтваряне)

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с 5,0 ml вода за инжекции

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За разтваряне на Helixate NexGen, вижте листовката. Използвайте цялото съдържание.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5,0 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Helixate NexGen 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)

(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Helixate NexGen 250 IU и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 250 IU
3. Как да използвате Helixate NexGen 250 IU
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Helixate NexGen 250 IU
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Helixate NexGen 250 IU и за какво се използва

Helixate NexGen 250 IU съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

Helixate NexGen се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

Флаконът съдържа сух, бял до леко жълт прах или пресовка, както и вода за инжекции, която трябва да се използва за разтваряне на съдържанието на флакона.

Флаконът с прах за инжекционен разтвор съдържа 250 IU октоког алфа (IU са международни единици). След разтваряне с водата за инжекции, всеки флакон съдържа октоког алфа 100 IU/ml.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 250 IU

Не използвайте Helixate NexGen 250 IU

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6 и в края на точка 2*).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Helixate NexGen 250 IU.

Обърнете специално внимание при употребата на Helixate NexGen 250 IU

- Ако имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.
- Ако кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вие може да сте образували инхибитори към фактор VIII и Вашият лекар може да Ви направи изследвания, за да потвърди това. Инхибиторите към фактор VIII са антитела в кръвта, които блокират използвания от Вас фактор VIII и го правят по-малко ефективен за профилактика и контрол на кръвоизлива.
- Ако преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- Ако са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако за приложението на Helixate NexGen имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), Вашият лекар трябва да има предвид риска от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Други лекарства и Helixate NexGen 250 IU

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Опит във връзка с фертилитета или използването на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

Helixate NexGen 250 IU съдържа натрий

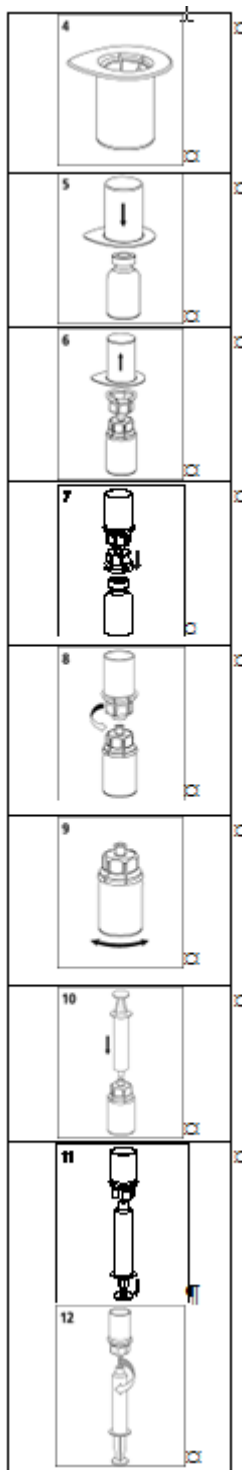
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Helixate NexGen 250 IU

- Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предназначено само за интравенозно приложение и трябва да се прилага в рамките на 3 часа след разтваряне.
- Трябва да използвате асептични условия (означава чисто и без микроби) по време на разтваряне и приложение. Да се използват само медицинските изделия за разтваряне и приложение, предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.
- Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.
- Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Да не се използват разтвори, които съдържат видими частици или са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте указанията по-долу като ръководство:

Разтваряне и приложение



1. Измийте ръцете се грижливо със сапун и топла вода.
2. Затоплете двата затворени флакона в ръцете си до подходяща температура (да не превишава 37 °C).
3. Уверете се, че защитните капачки на флаконите с продукта и разтворителя са отстранени и запушалките са обработени с антисептичен разтвор и оставени да изсъхнат преди отваряне на опаковката на Mix2Vial.
4. Отворете опаковката на Mix2Vial чрез отлепване на покритието. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
5. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и натиснете с острието на синия край на адаптора, право надолу, за да пробиете запушалката на флакона с разтворителя.
6. Внимателно отстранете блистерната опаковка от устройството Mix2Vial, като го държите за външния ръб и го издърпате **вертикално** нагоре. Трябва да сте сигурни, че сте изтеглили блистерната опаковка, а не устройството Mix2Vial.
7. Поставете флакона с продукта на гладка, чиста повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното устройство Mix2Vial и натиснете надолу острието на прозрачния край на адаптора, за да пробиете запушалката на флакона с продукта. Разтворителят автоматично ще се прелее във флакона с продукта.
8. Хванете с едната ръка частта на устройството Mix2Vial, която е към продукта, а с другата ръка – частта към разтворителя и развинтете устройството внимателно на две части. Изхвърлете флакона с разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптор.
9. Внимателно завъртете флакона с продукта, с прикрепения прозрачен адаптор, докато праха се разтвори напълно. Не разклащайте. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да не се използват разтвори, съдържащи видими частици или такива, които са мътни.
10. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Докато флаконът с продукта е изправен, свържете спринцовката към луер накрайника на устройството Mix2Vial. Инжектирайте въздуха във флакона с продукта.
11. Като държите буталото натиснато надолу, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката, чрез изтегляне на буталото бавно назад.
12. Когато разтворът бъде прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и отделете прозрачния Mix2Vial адаптор от спринцовката. Като държите спринцовката изправена, отстранете наличния въздух като натиснете буталото.
13. Поставете турникет.

14. Определете мястото за инжектиране и обработете антисептично.
15. Пунктирайте вената и обезопасете набора за венепункция с лейкопласт.
16. Позволете на кръвния поток да се върне към отворения край на набора за венепункция и след това прикрепете спринцовката с разтвора. Уверете се, че в спринцовката няма кръв.
17. Отстранете турникета.
18. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на няколко минути, като визуално контролирате позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента, но не трябва да надвишава 2 ml/min.
19. Ако е необходимо приложение на допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с разтворен продукт, според описанието по-горе.
20. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Притискайте здраво тампон върху мястото на инжектиране на протегнатата ръка приблизително 2 минути. На края поставете малка компресивна превръзка върху раната.

Лечение на кръвотечение

Колко Helixate NexGen 250 IU трябва да използвате и колко често я трябва да го използвате зависи от много фактори като Вашето тегло, тежестта на Вашата хемофилия, къде е кръвотечението и доколко то е сериозно, дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите, и нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да получавате дозата, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Той/тя трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено за началната доза.

Профилактика на кръвотечение

Ако използвате Helixate NexGen 250 IU за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Лабораторни изследвания

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

Ако кръвотечението не се овладява

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

Пациенти с инхибитори

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

Скорост на приложение

Това лекарство трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с Helixate NexGen 250 IU е за цял живот.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 250 IU

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 250 IU, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Helixate NexGen 250 IU

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропусната доза.

Ако сте спрели употребата на Helixate NexGen 250 IU

Не спирайте да използвате Helixate NexGen 250 IU без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Документация

Препоръчва се всеки път, когато използвате Helixate NexGen, да документирате името и партидният номер на продукта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Общ списък на възможните нежелани лекарствени реакции:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при нелекувани и лекувани в миналото пациенти

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при лекувани пациенти

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хрипене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

С неизвестна честота:

от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- извращение на вкуса

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Антитела (инхибитори)

Образуването на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар може да поиска да Ви направи изследвания за наблюдение на развитието на инхибитори.

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Helixate NexGen 250 IU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

Не съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Helixate NexGen 250 IU

Прах:

Активното вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Другите съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (*вижте края на точка 2*).

Разтворител:

Вода за инжекции, стерилизирана.

Как изглежда Helixate NexGen 250 IU и какво съдържа опаковката

Helixate NexGen се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка Helixate NexGen 250 IU.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Германия

Производител

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België / Belgique / Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 241 416 442

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ,

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

Bonifarm d.o.o.

Tel. +385 1 244 69 68

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

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ

Τηλ. +357-22677038

Latvija

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Lietuva

CSL Behring AB

Tel. +46-(0)8-54496670

Luxembourg / Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36-28-59 10 00

Malta

AM Mangion Ltd.

Phone: +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

Imed Poland sp. z.o.o.

Tel. +48 22 663 43 10

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

TIMED, s.r.o.

Tel.: +421 2 482 095 11

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Helixate NexGen 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)

(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Helixate NexGen 500 IU и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 500 IU
3. Как да използвате Helixate NexGen 500 IU
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Helixate NexGen 500 IU
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Helixate NexGen 500 IU и за какво се използва

Helixate NexGen 500 IU съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

Helixate NexGen се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

Флаконът съдържа сух, бял до леко жълт прах или пресовка, както и вода за инжекции, която трябва да се използва за разтваряне на съдържанието на флакона.

Флаконът с прах за инжекционен разтвор съдържа 500 IU октоког алфа (IU са международни единици). След разтваряне с водата за инжекции, всеки флакон съдържа октоког алфа 200 IU/ml.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 500 IU

Не използвайте Helixate NexGen 500 IU

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6 и в края на точка 2*).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Helixate NexGen 500 IU.

Обърнете специално внимание при употребата на Helixate NexGen 500 IU

- Ако имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.
- Ако кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вие може да сте образували инхибитори към фактор VIII и Вашият лекар може да Ви направи изследвания, за да потвърди това. Инхибиторите към фактор VIII са антитела в кръвта, които блокират използвания от Вас фактор VIII и го правят по-малко ефективен за профилактика и контрол на кръвоизлива.
- Ако преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- Ако са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако за приложението на Helixate NexGen имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), Вашият лекар трябва да има предвид риска от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Други лекарства и Helixate NexGen 500 IU

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Опит във връзка с фертилитета или използването на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

Helixate NexGen 500 IU съдържа натрий

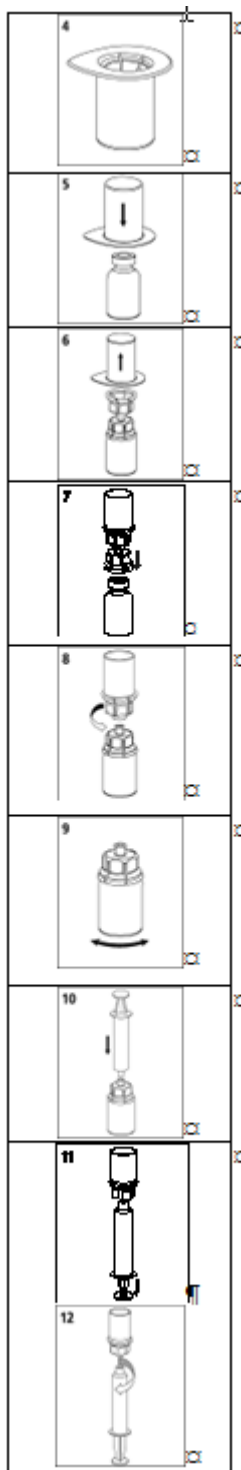
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Helixate NexGen 500 IU

- Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предназначено само за интравенозно приложение и трябва да се прилага в рамките на 3 часа след разтваряне.
- Трябва да използвате асептични условия (означава чисто и без микроби) по време на разтваряне и приложение. Да се използват само медицинските изделия за разтваряне и приложение, предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.
- Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.
- Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Да не се използват разтвори, които съдържат видими частици или са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте указанията по-долу като ръководство:

Разтваряне и приложение



1. Измийте ръцете се грижливо със сапун и топла вода.
2. Затоплете двата затворени флакона в ръцете си до подходяща температура (да не превишава 37 °C).
3. Уверете се, че защитните капачки на флаконите с продукта и разтворителя са отстранени и запушалките са обработени с антисептичен разтвор и оставени да изсъхнат преди отваряне на опаковката на Mix2Vial.
4. Отворете опаковката на Mix2Vial чрез отлепване на покритието. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
5. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и натиснете с острието на синия край на адаптора, право надолу, за да пробиете запушалката на флакона с разтворителя.
6. Внимателно отстранете блистерната опаковка от устройството Mix2Vial, като го държите за външния ръб и го издърпате **вертикално** нагоре. Трябва да сте сигурни, че сте изтеглили блистерната опаковка, а не устройството Mix2Vial.
7. Поставете флакона с продукта на гладка, чиста повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното устройство Mix2Vial и натиснете надолу острието на прозрачния край на адаптора, за да пробиете запушалката на флакона с продукта. Разтворителят автоматично ще се прелее във флакона с продукта.
8. Хванете с едната ръка частта на устройството Mix2Vial, която е към продукта, а с другата ръка – частта към разтворителя и развинтете устройството внимателно на две части. Изхвърлете флакона с разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптор.
9. Внимателно завъртете флакона с продукта, с прикрепения прозрачен адаптор, докато праха се разтвори напълно. Не разклащайте. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да не се използват разтвори, съдържащи видими частици или такива, които са мътни.
10. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Докато флаконът с продукта е изправен, свържете спринцовката към луер накрайника на устройството Mix2Vial. Инжектирайте въздуха във флакона с продукта.
11. Като държите буталото натиснато надолу, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката, чрез изтегляне на буталото бавно назад.
12. Когато разтворът бъде прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и отделете прозрачния Mix2Vial адаптор от спринцовката. Като държите спринцовката изправена, отстранете наличния въздух като натиснете буталото.
13. Поставете турникет.

14. Определете мястото за инжектиране и обработете антисептично.
15. Пунктирайте вената и обезопасете набора за венепункция с лейкопласт.
16. Позволете на кръвния поток да се върне към отворения край на набора за венепункция и след това прикрепете спринцовката с разтвора. Уверете се, че в спринцовката няма кръв.
17. Отстранете турникета.
18. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на няколко минути, като визуално контролирате позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента, но не трябва да надвишава 2 ml/min.
19. Ако е необходимо приложение на допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с разтворен продукт, според описанието по-горе.
20. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Притискайте здраво тампон върху мястото на инжектиране на протегнатата ръка приблизително 2 минути. На края поставете малка компресивна превръзка върху раната.

Лечение на кръвотечение

Колко Helixate NexGen 500 IU трябва да използвате и колко често я трябва да го използвате зависи от много фактори като Вашето тегло, тежестта на Вашата хемофилия, къде е кръвотечението и доколко то е сериозно, дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите, и нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да получавате дозата, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Той/тя трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено за началната доза.

Профилактика на кръвотечение

Ако използвате Helixate NexGen 500 IU за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Лабораторни изследвания

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

Ако кръвотечението не се овладява

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

Пациенти с инхибитори

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

Скорост на приложение

Това лекарство трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с Helixate NexGen 500 IU е за цял живот.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 500 IU

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 500 IU, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Helixate NexGen 500 IU

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропусната доза.

Ако сте спрели употребата на Helixate NexGen 500 IU

Не спирайте да използвате Helixate NexGen 500 IU без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Документация

Препоръчва се всеки път, когато използвате Helixate NexGen, да документирате името и партидният номер на продукта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Общ списък на възможните нежелани лекарствени реакции:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при нелекувани и лекувани в миналото пациенти

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при лекувани пациенти

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хрипене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

С неизвестна честота:

от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- извращение на вкуса

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Антитела (инхибитори)

Образуването на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар може да поиска да Ви направи изследвания за наблюдение на развитието на инхибитори.

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Helixate NexGen 500 IU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

Не съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Helixate NexGen 500 IU

Прах:

Активното вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Другите съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (*вижте края на точка 2*).

Разтворител:

Вода за инжекции, стерилизирана.

Как изглежда Helixate NexGen 500 IU и какво съдържа опаковката

Helixate NexGen се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка Helixate NexGen 500 IU.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Германия

Производител

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België / Belgique / Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 241 416 442

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ,

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

Bonifarm d.o.o.

Tel. +385 1 244 69 68

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

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ

Τηλ. +357-22677038

Latvija

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Lietuva

CSL Behring AB

Tel. +46-(0)8-54496670

Luxembourg / Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36-28-59 10 00

Malta

AM Mangion Ltd.

Phone: +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

Imed Poland sp. z.o.o.

Tel. +48 22 663 43 10

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

TIMED, s.r.o.

Tel.: +421 2 482 095 11

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Helixate NexGen 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)

(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Helixate NexGen 1000 IU и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 1000 IU
3. Как да използвате Helixate NexGen 1000 IU
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Helixate NexGen 1000 IU
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Helixate NexGen 1000 IU и за какво се използва

Helixate NexGen 1000 IU съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

Helixate NexGen се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

Флаконът съдържа сух, бял до леко жълт прах или пресовка, както и вода за инжекции, която трябва да се използва за разтваряне на съдържанието на флакона.

Флаконът с прах за инжекционен разтвор съдържа 1000 IU октоког алфа (IU са международни единици). След разтваряне с водата за инжекции, всеки флакон съдържа октоког алфа 400 IU/ml.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 1000 IU

Не използвайте Helixate NexGen 1000 IU

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6 и в края на точка 2*).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Helixate NexGen 1000 IU.

Обърнете специално внимание при употребата на Helixate NexGen 1000 IU

- Ако имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.
- Ако кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вие може да сте образували инхибитори към фактор VIII и Вашият лекар може да Ви направи изследвания, за да потвърди това. Инхибиторите към фактор VIII са антитела в кръвта, които блокират използвания от Вас фактор VIII и го правят по-малко ефективен за профилактика и контрол на кръвоизлива.
- Ако преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- Ако са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако за приложението на Helixate NexGen имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), Вашият лекар трябва да има предвид риска от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Други лекарства и Helixate NexGen 1000 IU

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Опит във връзка с фертилитета или използването на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

Helixate NexGen 1000 IU съдържа натрий

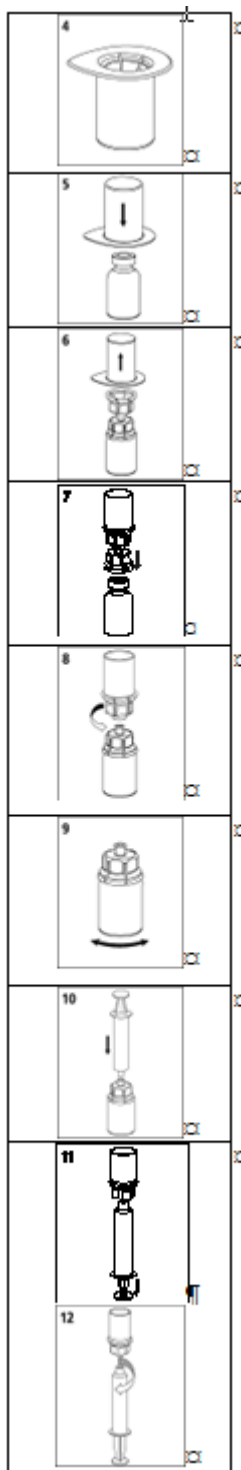
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Helixate NexGen 1000 IU

- Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предназначено само за интравенозно приложение и трябва да се прилага в рамките на 3 часа след разтваряне.
- Трябва да използвате асептични условия (означава чисто и без микроби) по време на разтваряне и приложение. Да се използват само медицинските изделия за разтваряне и приложение, предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.
- Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.
- Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Да не се използват разтвори, които съдържат видими частици или са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте указанията по-долу като ръководство:

Разтваряне и приложение



1. Измийте ръцете се грижливо със сапун и топла вода.
2. Затоплете двата затворени флакона в ръцете си до подходяща температура (да не превишава 37 °C).
3. Уверете се, че защитните капачки на флаконите с продукта и разтворителя са отстранени и запушалките са обработени с антисептичен разтвор и оставени да изсъхнат преди отваряне на опаковката на Mix2Vial.
4. Отворете опаковката на Mix2Vial чрез отлепване на покритието. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
5. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и натиснете с острието на синия край на адаптора, право надолу, за да пробиете запушалката на флакона с разтворителя.
6. Внимателно отстранете блистерната опаковка от устройството Mix2Vial, като го държите за външния ръб и го издърпате **вертикално** нагоре. Трябва да сте сигурни, че сте изтеглили блистерната опаковка, а не устройството Mix2Vial.
7. Поставете флакона с продукта на гладка, чиста повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното устройство Mix2Vial и натиснете надолу острието на прозрачния край на адаптора, за да пробиете запушалката на флакона с продукта. Разтворителят автоматично ще се прелее във флакона с продукта.
8. Хванете с едната ръка частта на устройството Mix2Vial, която е към продукта, а с другата ръка – частта към разтворителя и развинтете устройството внимателно на две части. Изхвърлете флакона с разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптор.
9. Внимателно завъртете флакона с продукта, с прикрепения прозрачен адаптор, докато праха се разтвори напълно. Не разклащайте. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да не се използват разтвори, съдържащи видими частици или такива, които са мътни.
10. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Докато флаконът с продукта е изправен, свържете спринцовката към луер накрайника на устройството Mix2Vial. Инжектирайте въздуха във флакона с продукта.
11. Като държите буталото натиснато надолу, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката, чрез изтегляне на буталото бавно назад.
12. Когато разтворът бъде прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и отделете прозрачния Mix2Vial адаптор от спринцовката. Като държите спринцовката изправена, отстранете наличния въздух като натиснете буталото.
13. Поставете турникет.

14. Определете мястото за инжектиране и обработете антисептично.
15. Пунктирайте вената и обезопасете набора за венепункция с лейкопласт.
16. Позволете на кръвния поток да се върне към отворения край на набора за венепункция и след това прикрепете спринцовката с разтвора. Уверете се, че в спринцовката няма кръв.
17. Отстранете турникета.
18. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на няколко минути, като визуално контролирате позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента, но не трябва да надвишава 2 ml/min.
19. Ако е необходимо приложение на допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с разтворен продукт, според описанието по-горе.
20. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Притискайте здраво тампон върху мястото на инжектиране на протегнатата ръка приблизително 2 минути. На края поставете малка компресивна превръзка върху раната.

Лечение на кръвотечение

Колко Helixate NexGen 1000 IU трябва да използвате и колко често я трябва да го използвате зависи от много фактори като Вашето тегло, тежестта на Вашата хемофилия, къде е кръвотечението и доколко то е сериозно, дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите, и нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да получавате дозата, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Той/тя трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено за началната доза.

Профилактика на кръвотечение

Ако използвате Helixate NexGen 1000 IU за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Лабораторни изследвания

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

Ако кръвотечението не се овладява

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

Пациенти с инхибитори

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

Скорост на приложение

Това лекарство трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с Helixate NexGen 1000 IU е за цял живот.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 1000 IU

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 1000 IU, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Helixate NexGen 1000 IU

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропусната доза.

Ако сте спрели употребата на Helixate NexGen 1000 IU

Не спирайте да използвате Helixate NexGen 1000 IU без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Документация

Препоръчва се всеки път, когато използвате Helixate NexGen, да документирате името и партидния номер на продукта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Общ списък на възможните нежелани лекарствени реакции:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при нелекувани и лекувани в миналото пациенти

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при лекувани пациенти

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хриптене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

С неизвестна честота:

от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- извращение на вкуса

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Антитела (инхибитори)

Образуването на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар може да поиска да Ви направи изследвания за наблюдение на развитието на инхибитори.

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Helixate NexGen 1000 IU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

Не съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Helixate NexGen 1000 IU

Прах:

Активното вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Другите съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (*вижте края на точка 2*).

Разтворител:

Вода за инжекции, стерилизирана.

Как изглежда Helixate NexGen 1000 IU и какво съдържа опаковката

Helixate NexGen се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка Helixate NexGen 1000 IU.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Германия

Производител

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België / Belgique / Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 241 416 442

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ,

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

Bonifarm d.o.o.

Tel. +385 1 244 69 68

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

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ

Τηλ. +357-22677038

Latvija

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Lietuva

CSL Behring AB

Tel. +46-(0)8-54496670

Luxembourg / Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36-28-59 10 00

Malta

AM Mangion Ltd.

Phone: +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

Imed Poland sp. z.o.o.

Tel. +48 22 663 43 10

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

TIMED, s.r.o.

Tel.: +421 2 482 095 11

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Helixate NexGen 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)

(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Helixate NexGen 2000 IU и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 2000 IU
3. Как да използвате Helixate NexGen 2000 IU
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Helixate NexGen 2000 IU
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Helixate NexGen 2000 IU и за какво се използва

Helixate NexGen 2000 IU съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

Helixate NexGen се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

Флаконът съдържа сух, бял до леко жълт прах или пресовка, както и вода за инжекции, която трябва да се използва за разтваряне на съдържанието на флакона.

Флаконът с прах за инжекционен разтвор съдържа 2000 IU октоког алфа (IU са международни единици). След разтваряне с водата за инжекции, всеки флакон съдържа октоког алфа 400 IU/ml.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 2000 IU

Не използвайте Helixate NexGen 2000 IU

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6 и в края на точка 2*).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Helixate NexGen 2000 IU.

Обърнете специално внимание при употребата на Helixate NexGen 2000 IU

- Ако имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.
- Ако кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вие може да сте образували инхибитори към фактор VIII и Вашият лекар може да Ви направи изследвания, за да потвърди това. Инхибиторите към фактор VIII са антитела в кръвта, които блокират използвания от Вас фактор VIII и го правят по-малко ефективен за профилактика и контрол на кръвоизлива.
- Ако преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- Ако са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако за приложението на Helixate NexGen имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), Вашият лекар трябва да има предвид риска от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Други лекарства и Helixate NexGen 2000 IU

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Опит във връзка с фертилитета или използването на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

Helixate NexGen 2000 IU съдържа натрий

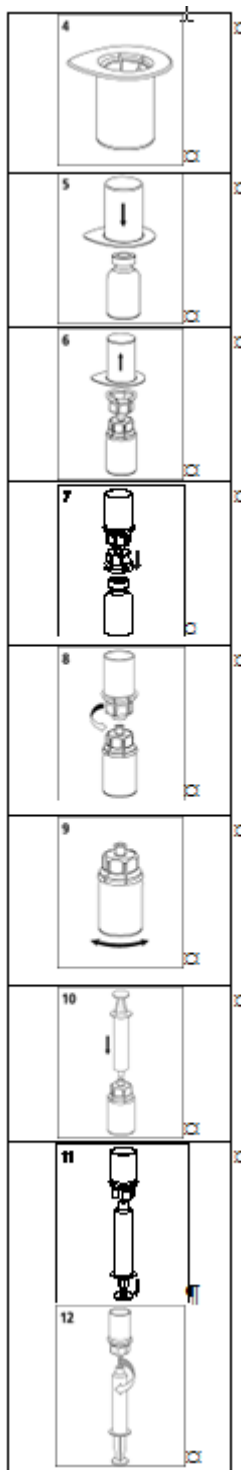
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Helixate NexGen 2000 IU

- Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предназначено само за интравенозно приложение и трябва да се прилага в рамките на 3 часа след разтваряне.
- Трябва да използвате асептични условия (означава чисто и без микроби) по време на разтваряне и приложение. Да се използват само медицинските изделия за разтваряне и приложение, предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.
- Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.
- Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Да не се използват разтвори, които съдържат видими частици или са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте указанията по-долу като ръководство:

Разтваряне и приложение



1. Измийте ръцете се грижливо със сапун и топла вода.
2. Затоплете двата затворени флакона в ръцете си до подходяща температура (да не превишава 37 °C).
3. Уверете се, че защитните капачки на флаконите с продукта и разтворителя са отстранени и запушалките са обработени с антисептичен разтвор и оставени да изсъхнат преди отваряне на опаковката на Mix2Vial.
4. Отворете опаковката на Mix2Vial чрез отлепване на покритието. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
5. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и натиснете с острието на синия край на адаптора, право надолу, за да пробиете запушалката на флакона с разтворителя.
6. Внимателно отстранете блистерната опаковка от устройството Mix2Vial, като го държите за външния ръб и го издърпате **вертикално** нагоре. Трябва да сте сигурни, че сте изтеглили блистерната опаковка, а не устройството Mix2Vial.
7. Поставете флакона с продукта на гладка, чиста повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното устройство Mix2Vial и натиснете надолу острието на прозрачния край на адаптора, за да пробиете запушалката на флакона с продукта. Разтворителят автоматично ще се прелее във флакона с продукта.
8. Хванете с едната ръка частта на устройството Mix2Vial, която е към продукта, а с другата ръка – частта към разтворителя и развинтете устройството внимателно на две части. Изхвърлете флакона с разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптор.
9. Внимателно завъртете флакона с продукта, с прикрепения прозрачен адаптор, докато праха се разтвори напълно. Не разклащайте. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да не се използват разтвори, съдържащи видими частици или такива, които са мътни.
10. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Докато флаконът с продукта е изправен, свържете спринцовката към луер накрайника на устройството Mix2Vial. Инжектирайте въздуха във флакона с продукта.
11. Като държите буталото натиснато надолу, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката, чрез изтегляне на буталото бавно назад.
12. Когато разтворът бъде прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и отделете прозрачния Mix2Vial адаптор от спринцовката. Като държите спринцовката изправена, отстранете наличния въздух като натиснете буталото.
13. Поставете турникет.

14. Определете мястото за инжектиране и обработете антисептично.
15. Пунктирайте вената и обезопасете набора за венепункция с лейкопласт.
16. Позволете на кръвния поток да се върне към отворения край на набора за венепункция и след това прикрепете спринцовката с разтвора. Уверете се, че в спринцовката няма кръв.
17. Отстранете турникета.
18. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на няколко минути, като визуално контролирате позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента, но не трябва да надвишава 2 ml/min.
19. Ако е необходимо приложение на допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с разтворен продукт, според описанието по-горе.
20. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Притискайте здраво тампон върху мястото на инжектиране на протегнатата ръка приблизително 2 минути. На края поставете малка компресивна превръзка върху раната.

Лечение на кръвотечение

Колко Helixate NexGen 2000 IU трябва да използвате и колко често я трябва да го използвате зависи от много фактори като Вашето тегло, тежестта на Вашата хемофилия, къде е кръвотечението и доколко то е сериозно, дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите, и нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да получавате дозата, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Той/тя трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено за началната доза.

Профилактика на кръвотечение

Ако използвате Helixate NexGen 2000 IU за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Лабораторни изследвания

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

Ако кръвотечението не се овладява

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

Пациенти с инхибитори

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

Скорост на приложение

Това лекарство трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с Helixate NexGen 2000 IU е за цял живот.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 2000 IU

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 2000 IU, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Helixate NexGen 2000 IU

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропусната доза.

Ако сте спрели употребата на Helixate NexGen 2000 IU

Не спирайте да използвате Helixate NexGen 2000 IU без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Документация

Препоръчва се всеки път, когато използвате Helixate NexGen, да документирате името и партидният номер на продукта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Общ списък на възможните нежелани лекарствени реакции:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при нелекувани и лекувани в миналото пациенти

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при лекувани пациенти

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хриптене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

С неизвестна честота:

от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- извращение на вкуса

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Антитела (инхибитори)

Образуването на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар може да поиска да Ви направи изследвания за наблюдение на развитието на инхибитори.

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Helixate NexGen 2000 IU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

Не съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Helixate NexGen 2000 IU

Прах:

Активното вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Другите съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (*вижте края на точка 2*).

Разтворител:

Вода за инжекции, стерилизирана.

Как изглежда Helixate NexGen 2000 IU и какво съдържа опаковката

Helixate NexGen се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка Helixate NexGen 2000 IU.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Германия

Производител

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België / Belgique / Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 241 416 442

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ,

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

Bonifarm d.o.o.

Tel. +385 1 244 69 68

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

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ

Τηλ. +357-22677038

Latvija

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Lietuva

CSL Behring AB

Tel. +46-(0)8-54496670

Luxembourg / Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36-28-59 10 00

Malta

AM Mangion Ltd.

Phone: +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

Imed Poland sp. z.o.o.

Tel. +48 22 663 43 10

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

TIMED, s.r.o.

Tel.: +421 2 482 095 11

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Helixate NexGen 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)

(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Helixate NexGen 3000 IU и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 3000 IU
3. Как да използвате Helixate NexGen 3000 IU
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Helixate NexGen 3000 IU
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Helixate NexGen 3000 IU и за какво се използва

Helixate NexGen 3000 IU съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

Helixate NexGen се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

Флаконът съдържа сух, бял до леко жълт прах или пресовка, както и вода за инжекции, която трябва да се използва за разтваряне на съдържанието на флакона.

Флаконът с прах за инжекционен разтвор съдържа 3000 IU октоког алфа (IU са международни единици). След разтваряне с водата за инжекции, всеки флакон съдържа октоког алфа 600 IU/ml.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Helixate NexGen 3000 IU

Не използвайте Helixate NexGen 3000 IU

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6 и в края на точка 2*).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Helixate NexGen 3000 IU.

Обърнете специално внимание при употребата на Helixate NexGen 3000 IU

- Ако имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.
- Ако кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Вие може да сте образували инхибитори към фактор VIII и Вашият лекар може да Ви направи изследвания, за да потвърди това. Инхибиторите към фактор VIII са антитела в кръвта, които блокират използвания от Вас фактор VIII и го правят по-малко ефективен за профилактика и контрол на кръвоизлива.
- Ако преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- Ако са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако за приложението на Helixate NexGen имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), Вашият лекар трябва да има предвид риска от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Други лекарства и Helixate NexGen 3000 IU

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Опит във връзка с фертилитета или използването на Helixate NexGen по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

Helixate NexGen 3000 IU съдържа натрий

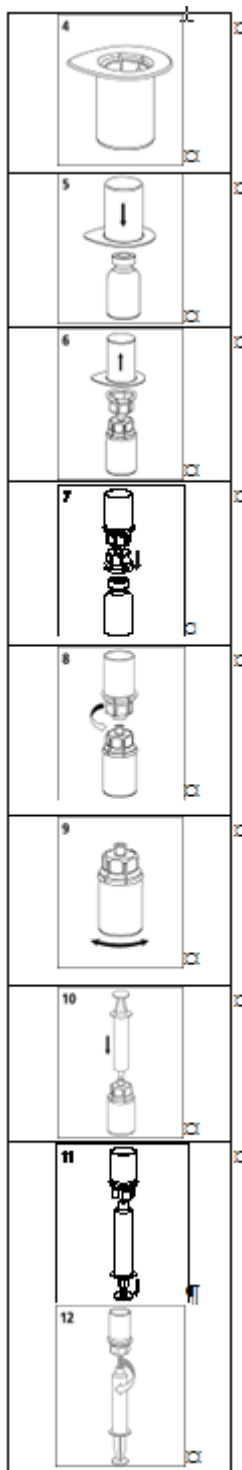
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Helixate NexGen 3000 IU

- Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предназначено само за интравенозно приложение и трябва да се прилага в рамките на 3 часа след разтваряне.
- Трябва да използвате асептични условия (означава чисто и без микроби) по време на разтваряне и приложение. Да се използват само медицинските изделия за разтваряне и приложение, предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.
- Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване адаптера на Mix2vial.
- Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Да не се използват разтвори, които съдържат видими частици или са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте указанията по-долу като ръководство:

Разтваряне и приложение



1. Измийте ръцете се грижливо със сапун и топла вода.
2. Затоплете двата затворени флакона в ръцете си до подходяща температура (да не превишава 37 °C).
3. Уверете се, че защитните капачки на флаконите с продукта и разтворителя са отстранени и запушалките са обработени с антисептичен разтвор и оставени да изсъхнат преди отваряне на опаковката на Mix2Vial.
4. Отворете опаковката на Mix2Vial чрез отлепване на покритието. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
5. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и натиснете с острието на синия край на адаптора, право надолу, за да пробиете запушалката на флакона с разтворителя.
6. Внимателно отстранете блистерната опаковка от устройството Mix2Vial, като го държите за външния ръб и го издърпате **вертикално** нагоре. Трябва да сте сигурни, че сте изтеглили блистерната опаковка, а не устройството Mix2Vial.
7. Поставете флакона с продукта на гладка, чиста повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното устройство Mix2Vial и натиснете надолу острието на прозрачния край на адаптора, за да пробиете запушалката на флакона с продукта. Разтворителят автоматично ще се прелее във флакона с продукта.
8. Хванете с едната ръка частта на устройството Mix2Vial, която е към продукта, а с другата ръка – частта към разтворителя и развинтете устройството внимателно на две части. Изхвърлете флакона с разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптор.
9. Внимателно завъртете флакона с продукта, с прикрепения прозрачен адаптор, докато праха се разтвори напълно. Не разклащайте. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да не се използват разтвори, съдържащи видими частици или такива, които са мътни.
10. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Докато флаконът с продукта е изправен, свържете спринцовката към луер накрайника на устройството Mix2Vial. Инжектирайте въздуха във флакона с продукта.
11. Като държите буталото натиснато надолу, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката, чрез изтегляне на буталото бавно назад.
12. Когато разтворът бъде прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и отделете прозрачния Mix2Vial адаптор от спринцовката. Като държите спринцовката изправена, отстранете наличния въздух като натиснете буталото.
13. Поставете турникет.

14. Определете мястото за инжектиране и обработете антисептично.
15. Пунктирайте вената и обезопасете набора за венепункция с лейкопласт.
16. Позволете на кръвния поток да се върне към отворения край на набора за венепункция и след това прикрепете спринцовката с разтвора. Уверете се, че в спринцовката няма кръв.
17. Отстранете турникета.
18. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на няколко минути, като визуално контролирате позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента, но не трябва да надвишава 2 ml/min.
19. Ако е необходимо приложение на допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с разтворен продукт, според описанието по-горе.
20. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Притискайте здраво тампон върху мястото на инжектиране на протегнатата ръка приблизително 2 минути. На края поставете малка компресивна превръзка върху раната.

Лечение на кръвотечение

Колко Helixate NexGen 3000 IU трябва да използвате и колко често я трябва да го използвате зависи от много фактори като Вашето тегло, тежестта на Вашата хемофилия, къде е кръвотечението и доколко то е сериозно, дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите, и нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да получавате дозата, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Той/тя трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено за началната доза.

Профилактика на кръвотечение

Ако използвате Helixate NexGen 3000 IU за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Лабораторни изследвания

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

Ако кръвотечението не се овладява

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

Пациенти с инхибитори

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

Скорост на приложение

Това лекарство трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с Helixate NexGen 3000 IU е за цял живот.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 3000 IU

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Helixate NexGen 3000 IU, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Helixate NexGen 3000 IU

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропусната доза.

Ако сте спрели употребата на Helixate NexGen 3000 IU

Не спирайте да използвате Helixate NexGen 3000 IU без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Документация

Препоръчва се всеки път, когато използвате Helixate NexGen, да документирате името и партидният номер на продукта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Общ списък на възможните нежелани лекарствени реакции:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при нелекувани и лекувани в миналото пациенти

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- образуване на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) при лекувани пациенти

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хрипене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

С неизвестна честота:

от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- извращение на вкуса

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

Антитела (инхибитори)

Образуването на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори) е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар може да поиска да Ви направи изследвания за наблюдение на развитието на инхибитори.

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Helixate NexGen 3000 IU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

Не съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Helixate NexGen 3000 IU

Прах:

Активното вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология.

Другите съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (*вижте края на точка 2*).

Разтворител:

Вода за инжекции, стерилизирана.

Как изглежда Helixate NexGen 3000 IU и какво съдържа опаковката

Helixate NexGen се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка Helixate NexGen 3000 IU.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Германия

Производител

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België / Belgique / Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 241 416 442

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ,

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

Bonifarm d.o.o.

Tel. +385 1 244 69 68

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

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ

Τηλ. +357-22677038

Latvija

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

Lietuva

CSL Behring AB

Tel. +46-(0)8-54496670

Luxembourg / Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36-28-59 10 00

Malta

AM Mangion Ltd.

Phone: +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

Imed Poland sp. z.o.o.

Tel. +48 22 663 43 10

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

TIMED, s.r.o.

Tel.: +421 2 482 095 11

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.