

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 250 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml přípravku Helixate NexGen obsahuje po rekonstituci přibližně 100 IU (250 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Rozpouštědlo: voda na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII

je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

I. Požadované jednotky IU = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) × 0,5

II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) = $\frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace <i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku. Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovení.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesemím křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zvaženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neintervenečních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zvaženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Příklad výpočtu rychlosti infuze pro kontinuální infuzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infuze IU/h/kg	Rychlost infuze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			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

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infuze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infuzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infuze pomocí následující rovnice:

$\text{clearance} = \text{rychlost infuze} / \text{aktuální hladina FVIII}$.

Během kontinuální infuze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII je známá komplikace v léčbě jednotlivců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG namířené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, jejichž množství je vyjádřeno v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy pomocí modifikovaného testu. Riziko vývoje inhibitorů koreluje, mimo jiné, s expozicí faktoru VIII a s genetickými faktory, je toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Jen velmi vzácně se mohou inhibitory vyvinout po prvních 100 dnech expozice.

Po expozici delší než 100 dnů byly mezi dříve léčenými pacienty, kteří měli v anamnéze vývoj inhibitorů, pozorovány případy opětovného výskytu inhibitorů (nízkého titru) po přechodu z faktoru VIII od jednoho výrobce na faktor VIII od jiného výrobce.

Proto se po přechodu na jiný přípravek doporučuje pečlivě sledovat všechny pacienty z důvodu výskytu inhibitorů.

Obecně u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky s koagulačním faktorem VIII, musí být pečlivě monitorován vývoj inhibitorů příslušným klinickým pozorováním a laboratorními zkouškami. Pokud

nejdou dosaženy očekávané hladiny faktoru VIII nebo pokud není krvácení zvládnuto odpovídající dávkou, měly by být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů nemusí být terapie faktorem VIII účinná a měly by být zváženy jiné možnosti terapie. Léčba takových pacientů by měla být vedena lékaři se zkušenostmi s léčbou hemofilie a s inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infúze

V klinické studii o používání kontinuálních infúzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

U pacientů s hemofilií A se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti faktoru VIII. Tento stav se může projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Podle MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím neléčených pacientů a minimálně léčených pacientů)*		Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím léčených pacientů v klinických studiích a v post-marketingových studiích)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

* viz níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vývoj inhibitoru

Byl hlášen vývoj inhibitoru u dříve neléčených a léčených pacientů (viz bod 4.4).

Při klinických studiích byl Helixate NexGen použit k léčbě krvácení u 37 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, a u 23 minimálně léčených dětských pacientů, již jsou definováni jako pacienti, kteří měli maximálně 4 dny expozice, se zbytkovým FVIII: C < 2 IU/dl. U 5 z 37 (14 %) pacientů, kteří nebyli dosud léčeni, a u 4 z 23 (17 %) pacientů léčených minimálně, došlo při léčbě přípravkem Helixate NexGen k vývoji inhibitorů během 20 denní expozice. Celkem u 9 z 60 (15 %) došlo k vývoji inhibitorů. Jeden pacient byl následně ztracen pro sledování a u jednoho pacienta se vyvinul nízký titr inhibitoru během sledování po ukončení studie.

U jedné observační studie s přípravkem Helixate NexGen (sledování až 75 dnů expozice) byla incidence vývoje inhibitoru u pacientů s těžkou hemofilií A, kteří dosud nebyli léčeni, 64/183 (37,7 %).

V klinických studiích s více než 73 pacienty, kteří již byli léčeni, (definováni jako pacienti, kteří měli více než 100 dní expozice), nebyl pozorován nový výskyt inhibitorů v průběhu více než čtyřletého sledování.

V rozsáhlých observačních studiích přípravku Helixate NexGen, provedených po registraci, do nichž bylo zařazeno více než 1 000 pacientů, bylo pozorováno následující: U méně než 0,2% pacientů, kteří již byli léčeni, byl pozorován nový výskyt inhibitorů.

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou té, u které se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infúze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost

alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (Immune Tolerance Induction, ITI)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidin

Polysorbát 80

Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vracích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C.

Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (2,5 ml vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infuzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití. Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml přípravku Helixate NexGen obsahuje po rekonstituci přibližně 200 IU (500 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Rozpouštědlo: voda na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII

je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

I. Požadované jednotky IU = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) × 0,5

II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) = $\frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace <i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku. Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovení.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesetím křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zvaženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neintervenciálních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zvaženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Příklad výpočtu rychlosti infuze pro kontinuální infúzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infúze IU/h/kg	Rychlost infúze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			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

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infúze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infúzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infúze pomocí následující rovnice:

$\text{clearance} = \text{rychlost infúze} / \text{aktuální hladina FVIII}$.

Během kontinuální infúze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII je známá komplikace v léčbě jednotlivců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG namířené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, jejichž množství je vyjádřeno v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy pomocí modifikovaného testu. Riziko vývoje inhibitorů koreluje, mimo jiné, s expozicí faktoru VIII a s genetickými faktory, je toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Jen velmi vzácně se mohou inhibitory vyvinout po prvních 100 dnech expozice.

Po expozici delší než 100 dnů byly mezi dříve léčenými pacienty, kteří měli v anamnéze vývoj inhibitorů, pozorovány případy opětovného výskytu inhibitorů (nízkého titru) po přechodu z faktoru VIII od jednoho výrobce na faktor VIII od jiného výrobce.

Proto se po přechodu na jiný přípravek doporučuje pečlivě sledovat všechny pacienty z důvodu výskytu inhibitorů.

Obecně u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky s koagulačním faktorem VIII, musí být pečlivě monitorován vývoj inhibitorů příslušným klinickým pozorováním a laboratorními zkouškami. Pokud

nejsou dosaženy očekávané hladiny faktoru VIII nebo pokud není krvácení zvládnuto odpovídající dávkou, měly by být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů nemusí být terapie faktorem VIII účinná a měly by být zváženy jiné možnosti terapie. Léčba takových pacientů by měla být vedena lékaři se zkušenostmi s léčbou hemofilie a s inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infúze

V klinické studii o používání kontinuálních infúzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

U pacientů s hemofilií A se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti faktoru VIII. Tento stav se může projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Podle MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím neléčených pacientů a minimálně léčených pacientů)*		Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím léčených pacientů v klinických studiích a v post-marketingových studiích)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

* viz níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vývoj inhibitoru

Byl hlášen vývoj inhibitoru u dříve neléčených a léčených pacientů (viz bod 4.4).

Při klinických studiích byl Helixate NexGen použit k léčbě krvácení u 37 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, a u 23 minimálně léčených dětských pacientů, již jsou definováni jako pacienti, kteří měli maximálně 4 dny expozice, se zbytkovým FVIII: C < 2 IU/dl. U 5 z 37 (14 %) pacientů, kteří nebyli dosud léčeni, a u 4 z 23 (17 %) pacientů léčených minimálně, došlo při léčbě přípravkem Helixate NexGen k vývoji inhibitorů během 20 denní expozice. Celkem u 9 z 60 (15 %) došlo k vývoji inhibitorů. Jeden pacient byl následně ztracen pro sledování a u jednoho pacienta se vyvinul nízký titr inhibitoru během sledování po ukončení studie.

U jedné observační studie s přípravkem Helixate NexGen (sledování až 75 dnů expozice) byla incidence vývoje inhibitoru u pacientů s těžkou hemofilií A, kteří dosud nebyli léčeni, 64/183 (37,7 %).

V klinických studiích s více než 73 pacienty, kteří již byli léčeni, (definováni jako pacienti, kteří měli více než 100 dní expozice), nebyl pozorován nový výskyt inhibitorů v průběhu více než čtyřletého sledování.

V rozsáhlých observačních studiích přípravku Helixate NexGen, provedených po registraci, do nichž bylo zařazeno více než 1 000 pacientů, bylo pozorováno následující: U méně než 0,2% pacientů, kteří již byli léčeni, byl pozorován nový výskyt inhibitorů.

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou té, u které se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infúze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost

alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (Immune Tolerance Induction, ITI)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidin

Polysorbát 80

Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vracích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C.

Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (2,5 ml vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infuzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití. Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 1000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml přípravku Helixate NexGen obsahuje po rekonstituci přibližně 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Rozpouštědlo: voda na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII

je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

$$\text{I. Požadované jednotky IU} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadované zvýšení faktoru VIII (\% normální hladiny)} \times 0,5$$

$$\text{II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (\% normální hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace <i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku. Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovení.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesemím křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zvaženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neintervenčních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zvaženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Příklad výpočtu rychlosti infúze pro kontinuální infúzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infúze IU/h/kg	Rychlost infúze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			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

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infúze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infúzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infúze pomocí následující rovnice:

$\text{clearance} = \text{rychlost infúze} / \text{aktuální hladina FVIII}$.

Během kontinuální infúze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII je známá komplikace v léčbě jednotlivců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG namířené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, jejichž množství je vyjádřeno v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy pomocí modifikovaného testu. Riziko vývoje inhibitorů koreluje, mimo jiné, s expozicí faktoru VIII a s genetickými faktory, je toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Jen velmi vzácně se mohou inhibitory vyvinout po prvních 100 dnech expozice.

Po expozici delší než 100 dnů byly mezi dříve léčenými pacienty, kteří měli v anamnéze vývoj inhibitorů, pozorovány případy opětovného výskytu inhibitorů (nízkého titru) po přechodu z faktoru VIII od jednoho výrobce na faktor VIII od jiného výrobce.

Proto se po přechodu na jiný přípravek doporučuje pečlivě sledovat všechny pacienty z důvodu výskytu inhibitorů.

Obecně u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky s koagulačním faktorem VIII, musí být pečlivě monitorován vývoj inhibitorů příslušným klinickým pozorováním a laboratorními zkouškami. Pokud

nejdou dosaženy očekávané hladiny faktoru VIII nebo pokud není krvácení zvládnuto odpovídající dávkou, měly by být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů nemusí být terapie faktorem VIII účinná a měly by být zváženy jiné možnosti terapie. Léčba takových pacientů by měla být vedena lékaři se zkušenostmi s léčbou hemofilie a s inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infúze

V klinické studii o používání kontinuálních infúzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

U pacientů s hemofilií A se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti faktoru VIII. Tento stav se může projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Podle MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím neléčených pacientů a minimálně léčených pacientů)*		Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím léčených pacientů v klinických studiích a v post-marketingových studiích)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

* viz níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vývoj inhibitoru

Byl hlášen vývoj inhibitoru u dříve neléčených a léčených pacientů (viz bod 4.4).

Při klinických studiích byl Helixate NexGen použit k léčbě krvácení u 37 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, a u 23 minimálně léčených dětských pacientů, již jsou definováni jako pacienti, kteří měli maximálně 4 dny expozice, se zbytkovým FVIII: C < 2 IU/dl. U 5 z 37 (14 %) pacientů, kteří nebyli dosud léčeni, a u 4 z 23 (17 %) pacientů léčených minimálně, došlo při léčbě přípravkem Helixate NexGen k vývoji inhibitorů během 20 denní expozice. Celkem u 9 z 60 (15 %) došlo k vývoji inhibitorů. Jeden pacient byl následně ztracen pro sledování a u jednoho pacienta se vyvinul nízký titul inhibitoru během sledování po ukončení studie.

U jedné observační studie s přípravkem Helixate NexGen (sledování až 75 dnů expozice) byla incidence vývoje inhibitoru u pacientů s těžkou hemofilií A, kteří dosud nebyli léčeni, 64/183 (37,7 %).

V klinických studiích s více než 73 pacienty, kteří již byli léčeni, (definováni jako pacienti, kteří měli více než 100 dní expozice), nebyl pozorován nový výskyt inhibitorů v průběhu více než čtyřletého sledování.

V rozsáhlých observačních studiích přípravku Helixate NexGen, provedených po registraci, do nichž bylo zařazeno více než 1 000 pacientů, bylo pozorováno následující: U méně než 0,2% pacientů, kteří již byli léčeni, byl pozorován nový výskyt inhibitorů.

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou té, u které se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infúze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost

alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (*Immune Tolerance Induction, ITI*)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidin

Polysorbát 80

Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vacích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C.

Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (2,5 ml vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infuzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití. Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 2000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml přípravku Helixate NexGen obsahuje po rekonstituci přibližně 400 IU (2000 IU / 5,0 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Rozpouštědlo: voda na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII

je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

I. Požadované jednotky IU = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) × 0,5

II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) = $\frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace <i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku. Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovení.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesemím křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zvaženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neintervenečních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zvaženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Příklad výpočtu rychlosti infuze pro kontinuální infuzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infuze IU/h/kg	Rychlost infuze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			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

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infuze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infuzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infuze pomocí následující rovnice:

$\text{clearance} = \text{rychlost infuze} / \text{aktuální hladina FVIII}$.

Během kontinuální infuze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII je známá komplikace v léčbě jednotlivců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG namířené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, jejichž množství je vyjádřeno v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy pomocí modifikovaného testu. Riziko vývoje inhibitorů koreluje, mimo jiné, s expozicí faktoru VIII a s genetickými faktory, je toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Jen velmi vzácně se mohou inhibitory vyvinout po prvních 100 dnech expozice.

Po expozici delší než 100 dnů byly mezi dříve léčenými pacienty, kteří měli v anamnéze vývoj inhibitorů, pozorovány případy opětovného výskytu inhibitorů (nízkého titru) po přechodu z faktoru VIII od jednoho výrobce na faktor VIII od jiného výrobce.

Proto se po přechodu na jiný přípravek doporučuje pečlivě sledovat všechny pacienty z důvodu výskytu inhibitorů.

Obecně u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky s koagulačním faktorem VIII, musí být pečlivě monitorován vývoj inhibitorů příslušným klinickým pozorováním a laboratorními zkouškami. Pokud

nejsou dosaženy očekávané hladiny faktoru VIII nebo pokud není krvácení zvládnuto odpovídající dávkou, měly by být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů nemusí být terapie faktorem VIII účinná a měly by být zváženy jiné možnosti terapie. Léčba takových pacientů by měla být vedena lékaři se zkušenostmi s léčbou hemofilie a s inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infúze

V klinické studii o používání kontinuálních infúzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

U pacientů s hemofilií A se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti faktoru VIII. Tento stav se může projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Podle MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím neléčených pacientů a minimálně léčených pacientů)*		Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím léčených pacientů v klinických studiích a v post-marketingových studiích)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

* viz níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vývoj inhibitoru

Byl hlášen vývoj inhibitoru u dříve neléčených a léčených pacientů (viz bod 4.4).

Při klinických studiích byl Helixate NexGen použit k léčbě krvácení u 37 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, a u 23 minimálně léčených dětských pacientů, již jsou definováni jako pacienti, kteří měli maximálně 4 dny expozice, se zbytkovým FVIII: C < 2 IU/dl. U 5 z 37 (14 %) pacientů, kteří nebyli dosud léčeni, a u 4 z 23 (17 %) pacientů léčených minimálně, došlo při léčbě přípravkem Helixate NexGen k vývoji inhibitorů během 20 denní expozice. Celkem u 9 z 60 (15 %) došlo k vývoji inhibitorů. Jeden pacient byl následně ztracen pro sledování a u jednoho pacienta se vyvinul nízký titr inhibitoru během sledování po ukončení studie.

U jedné observační studie s přípravkem Helixate NexGen (sledování až 75 dnů expozice) byla incidence vývoje inhibitoru u pacientů s těžkou hemofilií A, kteří dosud nebyli léčeni, 64/183 (37,7 %).

V klinických studiích s více než 73 pacienty, kteří již byli léčeni, (definováni jako pacienti, kteří měli více než 100 dní expozice), nebyl pozorován nový výskyt inhibitorů v průběhu více než čtyřletého sledování.

V rozsáhlých observačních studiích přípravku Helixate NexGen, provedených po registraci, do nichž bylo zařazeno více než 1 000 pacientů, bylo pozorováno následující: U méně než 0,2% pacientů, kteří již byli léčeni, byl pozorován nový výskyt inhibitorů.

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou té, u které se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infúze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost

alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (*Immune Tolerance Induction, ITI*)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidin

Polysorbát 80

Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vracích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C.

Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (5,0 ml vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infuzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití. Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 3000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml přípravku Helixate NexGen obsahuje po rekonstituci přibližně 600 IU (3000 IU / 5,0 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Rozpouštědlo: voda na injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII

je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

I. Požadované jednotky IU = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) × 0,5

II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (% normální hladiny) = $\frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace <i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku. Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovení.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesemím křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zvaženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neintervenčních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zvaženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Příklad výpočtu rychlosti infuze pro kontinuální infuzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infuze IU/h/kg	Rychlost infuze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			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

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infuze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infuzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infuze pomocí následující rovnice:

$\text{clearance} = \text{rychlost infuze} / \text{aktuální hladina FVIII}$.

Během kontinuální infuze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru VIII je známá komplikace v léčbě jednotlivců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG namířené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, jejichž množství je vyjádřeno v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy pomocí modifikovaného testu. Riziko vývoje inhibitorů koreluje, mimo jiné, s expozicí faktoru VIII a s genetickými faktory, je toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Jen velmi vzácně se mohou inhibitory vyvinout po prvních 100 dnech expozice.

Po expozici delší než 100 dnů byly mezi dříve léčenými pacienty, kteří měli v anamnéze vývoj inhibitorů, pozorovány případy opětovného výskytu inhibitorů (nízkého titru) po přechodu z faktoru VIII od jednoho výrobce na faktor VIII od jiného výrobce.

Proto se po přechodu na jiný přípravek doporučuje pečlivě sledovat všechny pacienty z důvodu výskytu inhibitorů.

Obecně u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky s koagulačním faktorem VIII, musí být pečlivě monitorován vývoj inhibitorů příslušným klinickým pozorováním a laboratorními zkouškami. Pokud

nejsou dosaženy očekávané hladiny faktoru VIII nebo pokud není krvácení zvládnuto odpovídající dávkou, měly by být provedeny testy na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů nemusí být terapie faktorem VIII účinná a měly by být zváženy jiné možnosti terapie. Léčba takových pacientů by měla být vedena lékaři se zkušenostmi s léčbou hemofilie a s inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infúze

V klinické studii o používání kontinuálních infúzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

U pacientů s hemofilií A se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti faktoru VIII. Tento stav se může projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Podle MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím neléčených pacientů a minimálně léčených pacientů)*		Vznik inhibitorů FVIII (Hlášeno u předtím léčených pacientů v klinických studiích a v post-marketingových studiích)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

* viz níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vývoj inhibitoru

Byl hlášen vývoj inhibitoru u dříve neléčených a léčených pacientů (viz bod 4.4).

Při klinických studiích byl Helixate NexGen použit k léčbě krvácení u 37 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, a u 23 minimálně léčených dětských pacientů, již jsou definováni jako pacienti, kteří měli maximálně 4 dny expozice, se zbytkovým FVIII: C < 2 IU/dl. U 5 z 37 (14 %) pacientů, kteří nebyli dosud léčeni, a u 4 z 23 (17 %) pacientů léčených minimálně, došlo při léčbě přípravkem Helixate NexGen k vývoji inhibitorů během 20 denní expozice. Celkem u 9 z 60 (15 %) došlo k vývoji inhibitorů. Jeden pacient byl následně ztracen pro sledování a u jednoho pacienta se vyvinul nízký titr inhibitoru během sledování po ukončení studie.

U jedné observační studie s přípravkem Helixate NexGen (sledování až 75 dnů expozice) byla incidence vývoje inhibitoru u pacientů s těžkou hemofilií A, kteří dosud nebyli léčeni, 64/183 (37,7 %).

V klinických studiích s více než 73 pacienty, kteří již byli léčeni, (definováni jako pacienti, kteří měli více než 100 dní expozice), nebyl pozorován nový výskyt inhibitorů v průběhu více než čtyřletého sledování.

V rozsáhlých observačních studiích přípravku Helixate NexGen, provedených po registraci, do nichž bylo zařazeno více než 1 000 pacientů, bylo pozorováno následující: U méně než 0,2% pacientů, kteří již byli léčeni, byl pozorován nový výskyt inhibitorů.

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou té, u které se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infúze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost

alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (Immune Tolerance Induction, ITI)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidin

Polysorbát 80

Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vracích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C.

Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (5,0 ml vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infuzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití. Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE>**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 250 IU oktokog alfa (100 IU/ml po rozpuštění).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80, sacharóza.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku

1 injekční lahvička s 2,5 ml vody na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, pouze k jednorázové aplikaci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při pokojové teplotě) :

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabíčku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/144/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Helixate NexGen 250

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM NA PŘÍPRAVU INJEKČNÍHO ROZTOKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU oktokog alfa (100 IU/ml po zředění).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S 2,5 ml VODY PRO INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voda na injekci
2,5 ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro rozpuštění Helixate NexGen viz příbalovou informaci. Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 500 IU oktokog alfa (200 IU/ml po rozpuštění).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80, sacharóza.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku

1 injekční lahvička s 2,5 ml vody na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, pouze k jednorázové aplikaci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při pokojové teplotě) :

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabíčku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/144/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Helixate NexGen 500

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM NA PŘÍPRAVU INJEKČNÍHO ROZTOKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 IU oktokog alfa (200 IU/ml po zředění).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S 2,5 ml VODY PRO INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voda na injekci
2,5 ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro rozpuštění Helixate NexGen viz příbalovou informaci. Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1000 IU oktokog alfa (400 IU/ml po rozpuštění).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80, sacharóza.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku

1 injekční lahvička s 2,5 ml vody na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, pouze k jednorázové aplikaci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při pokojové teplotě) :

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabíčku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/144/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Helixate NexGen 1000

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM NA PŘÍPRAVU INJEKČNÍHO ROZTOKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1000 IU oktokog alfa (400 IU/ml po zředění).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S 2,5 ml VODY PRO INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voda na injekci
2,5 ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro rozpuštění Helixate NexGen viz příbalovou informaci. Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 2000 IU oktokog alfa (400 IU/ml po rozpuštění).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80, sacharóza.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku

1 injekční lahvička s 5,0 ml vody na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, pouze k jednorázové aplikaci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při pokojové teplotě) :

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabíčku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/144/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Helixate NexGen 2000

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM NA PŘÍPRAVU INJEKČNÍHO ROZTOKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2000 IU oktokog alfa (400 IU/ml po zředění).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S 5,0 ml VODY PRO INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voda na injekci
5,0 ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro rozpuštění Helixate NexGen viz příbalovou informaci. Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5,0 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 3000 IU oktokog alfa (600 IU/ml po rozpuštění).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80, sacharóza.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku

1 injekční lahvička s 5,0 ml vody na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, pouze k jednorázové aplikaci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXP:

EXP: (Konec 12 měsíčního období, jestliže je uchováván při pokojové teplotě) :

Nepoužívejte po tomto datu.

Přípravek může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 12 měsíců v rámci doby použitelnosti uvedené na obalu. Zapište nové datum použitelnosti na krabíčku. Po rekonstituci se přípravek musí použít během 3 hodin. Po rekonstituci roztok chraňte před chladem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/144/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Helixate NexGen 3000

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM NA PŘÍPRAVU INJEKČNÍHO ROZTOKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3000 IU oktokog alfa (600 IU/ml po zředění).

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S 5,0 ml VODY PRO INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voda na injekci
5,0 ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro rozpuštění Helixate NexGen viz příbalovou informaci. Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5,0 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Helixate NexGen 250 IU Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Helixate NexGen 250 IU a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 250 IU používat
3. Jak se přípravek Helixate NexGen 250 IU používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Helixate NexGen 250 IU uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Helixate NexGen 250 IU a k čemu se používá

Helixate NexGen 250 IU obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se používá k léčbě a profylaxi krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor, a z tohoto důvodu nemá být používán u von Willebrandovy choroby.

Injekční lahvička obsahuje suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč. Předplněná injekční stříkačka obsahuje vodu na injekci, která se použije k rozředění obsahu v injekční lahvičce.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 250 IU (mezinárodních jednotek) oktokogu alfa. Po rozředění vodou na injekci obsahuje jedna injekční lahvička 100 IU/ml oktokogu alfa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 250 IU používat

Nepoužívejte přípravek Helixate NexGen 250 IU

- jestliže jste alergický/á na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický/á na myši nebo křeččí bílkovinu.

Jestliže si nejste jistí, zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Helixate NexGen 250 IU se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití Helixate NexGen 250 IU je zapotřebí

- pokud máte svíravý pocit v hrudní oblasti, točí se vám hlava, je vám nevolno nebo mdlo, nebo máte závratě, jakmile vstanete, může to znamenat závažnou, náhlou alergickou reakci (tak zvanou anafylaktickou reakci) na tento léčivý přípravek. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.
- váš lékař může chtít provést testy, aby se ujistil, že vaše současná dávka tohoto léčivého přípravku zajišťuje přiměřenou hladinu faktoru VIII.
- pokud krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou tohoto léčivého přípravku, okamžitě se poraďte se svým lékařem. Pravděpodobně u vás došlo k vytvoření inhibitorů faktoru VIII a lékař může chtít provést testy, aby toto potvrdil. Inhibitory faktoru VIII jsou protilátky v krvi, které blokují faktor VIII, který užíváte, a způsobují, že je méně účinný pro prevenci a zastavení krvácení.
- Pokud se u vás již objevil inhibitor faktoru VIII a změnil(a) jste produkty s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se vám inhibitor vrátí.
- Jestliže Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Jestliže je pro podání přípravku Helixate NexGen potřeba použít centrální žilní vstup, musí Váš lékař uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně lokální infekce, bakterií v krvi (bakteremie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Další léčivé přípravky a přípravek Helixate NexGen 250 IU

Vzájemná působení s jinými léky nejsou známa. Nicméně informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Helixate NexGen ohledně fertility nebo s používáním tohoto přípravku během těhotenství a kojení. Z tohoto důvodu, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Helixate NexGen 250 IU obsahuje sodík

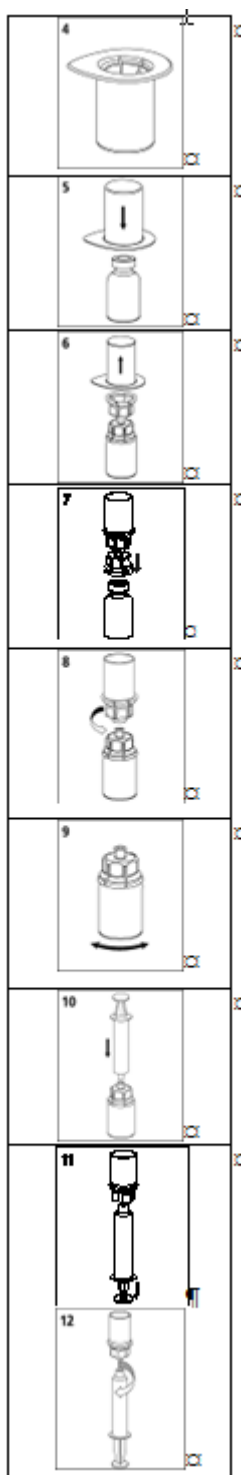
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

3. Jak se přípravek Helixate NexGen 250 IU používá

- Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenózní aplikaci a měl by být podán během 3 hodin po rozpuštění.

- Při přípravě a podání musíte dodržovat aseptické podmínky (čistota a sterilita). K rozpuštění a aplikaci používejte pouze zdravotnické prostředky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.
- Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částčky či které jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a níže uvedené instrukce používejte jako návod:

Rekonstituce a podávání



1. Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.
2. Zahřejte obě neotevřené injekční lahvičky ve svých rukou na normální teplotu (nesmí překročit 37°C).
3. Zajistěte, aby přípravek a víčka lahvičky rozpouštědla byly odstraněny a zátky očistěte sterilním roztokem; dříve než otevřete balení Mix2Vial, je nechte oschnout.
4. Otevřete balení Mix2Vial tak, že víčko odloupnete.
Nevyndávejte Mix2Vial z blistrového balení!
5. Lahvičku s rozpouštědlem položte na rovný, čistý povrch a pevně ji držte. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým balením a zatlačte bodec na konci modrého adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky rozpouštědla.
6. Opatrně vyjměte blistrové balení ze sady Mix2Vial tak, že ho držíte za hranu a zatáhnete **visle** nahoru. Dbejte na to, abyste vyjmuli pouze blistrové balení, ne sadu Mix2Vial.
7. Lahvičku s přípravkem dejte na rovnou a pevnou plochu. Obraťte lahvičku s rozpouštědlem s připevněnou sadou Mix2Vial vzhůru a zatlačte bodec průhledného konce adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky vyteče do lahvičky s přípravkem.
8. Jednou rukou pevně uchopte stranu sady Mix2Vial s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu sady s rozpouštědlem a sadu opatrně rozšroubujte na dvě části. Lahvičku s rozpouštědlem s připevněným modrým adaptérem sady Mix2Vial zlikvidujte.
9. Lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem pomalu kružte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Lahvičkou netřeptejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.
10. Do prázdné sterilní injekční stříkačky nasajte vzduch. Injekční stříkačku napojte na koncovku luer lock sady Mix2Vial, přičemž lahvička s přípravkem musí být stále ve svislé poloze. Do lahvičky s přípravkem vtačte pomocí injekční stříkačky vzduch.
11. Celý systém otočte dolů a přitom držte píst stříkačky stisknutý a odeberte roztok do stříkačky tím, že opět pomalu zatáhnete za píst.
12. Nyní poté, co byl roztok odebrán do stříkačky, držte pevně tělo stříkačky (při tom udržujte píst stříkačky směrem dolů) a průhledný adaptér sady Mix2Vial od stříkačky odpojte. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby ve stříkačce nezbyl žádný vzduch.
13. Přiložte škrtidlo.
14. Určete místo vpichu a dezinfikujte jej.
15. Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.
16. Nechte krev natéct zpět do otevřeného konce venepunkční sady a poté připojte stříkačku s roztokem. Dbejte na to, aby do stříkačky nevnikla žádná krev.
17. Sejměte škrtidlo.
18. Roztok aplikujte intravenózně po dobu několika minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání by měla být založena

- na komfortu pacienta (ale neměla by být rychlejší než maximální rychlost infuze: 2 ml/min).
19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou stříkačku s přípravkem rozpuštěným dle výše popsaného postupu.
 20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na ránu malý tlakový obvaz.

Léčba krvácení

Množství a četnost užívání Helixate NexGen 250 IU, závisí na mnoha faktorech, jako jsou vaše hmotnost, závažnost hemofilie, místo a závažnost krvácení, zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr a požadovaná hladina faktoru VIII.

Váš lékař vypočte dávku tohoto přípravku a četnost užívání, aby byla dosažena potřebná úroveň aktivity faktoru VIII ve vaší krvi.

Lékař by měl vždy upravit množství a četnost podávaného tohoto přípravku podle vašich konkrétních potřeb. Za určitých okolností může být třeba podat větší než vypočtené množství přípravku, zvláště u počáteční dávky.

Prevence krvácení

Pokud užíváte Helixate NexGen za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné váhy, podávaná každé 2 až 3 dny. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby byly prováděny příslušné laboratorní zkoušky vaší plazmy ve vhodných intervalech, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Pokud není krvácení zastaveno

Pokud faktor VIII ve vaší plazmě nedosáhne očekávané hladiny nebo pokud není krvácení zastaveno ani po zřejmém dostatečném dávkování, je možné, že u vás došlo k rozvoji inhibitorů faktoru VIII. Tato možnost musí být zkontrolována zkušeným lékařem. Jestliže máte pocit, že účinek tohoto léčivého přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pacienti s inhibitory

Pokud vás lékař informoval, že se u vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset užívat k zastavení krvácení větší množství tohoto léčivého přípravku než dříve. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může váš lékař zvážit podání dalšího přípravku, koncentráту faktoru VIIa nebo koncentráту (aktivovaného) protrombinového komplexu.

Tyto terapie by měly být předepsány lékaři, kteří mají zkušenosti v péči o pacienty s hemofilíí A. Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku tohoto léčivého přípravku, kterou užíváte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Rychlost aplikace

Tento léčivý přípravek by měl být injikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určena komfortem pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min).

Doba trvání léčby

Váš lékař vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván.

Obvykle je substituční terapie s Helixate NexGen celoživotní léčbou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Helixate NexGen 250 IU, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství Helixate NexGen 250 IU, než jste měl(a), informujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Helixate NexGen 250 IU

- Pokračujte okamžitě se svou další dávkou a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže chcete přestat používat přípravek Helixate NexGen 250 IU

Nepřestávejte užívat Helixate NexGen 250 IU bez rady se svým lékařem.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete Helixate NexGen, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (vzácný nežádoucí účinek).

Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, injekce/infuze musí být **okamžitě zastaveny**. **Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.**

Celkový seznam možných nežádoucích účinků:**Velmi časté:**

mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve neléčených pacientů

Časté:

mohou se týkat až 1 z 10 uživatelů

- vyrážka/svědění vyrážka,
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. pálení, přechodné zčervenání).

Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve léčených pacientů

Vzácné:

mohou se týkat až 1 z 1 000 uživatelů

- hypersenzitivní reakce včetně závažné náhlé alergické reakce (která může zahrnout vyrážku, pocit na zvracení, kopřivku, angioedém, zimnici, návaly horka, bolest hlavy, letargii, dušnost nebo obtížné dýchání, neklid, tachykardii, mravenčení nebo anafylaktický šok, např. svírání v hrudní oblasti/ celková nevolnost, závratě a nevolnost, mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, co vstanete)
- horečka

Není známo:

frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- dysgeusie (porucha chutí)

Pokud zpozorujete jakýkoli z následujících symptomů během aplikace injekce/infúze:

- svíravý pocit v hrudníku/celkovou nevolnost,
- závratě,
- mírnou hypotenzi (mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, jakmile vstanete),
- nevolnost,

může to znamenat časné upozornění na hypersensitivitu a anafylaktické reakce.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infúze **okamžitě zastaveny**.

Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Protilátky (inhibitory)

Tvorba neutralizačních protilátek na faktor VIII (inhibitorů) je známá komplikace v léčbě pacientů s hemofilií A. Váš lékař může chtít provést testy sledující rozvoj inhibitorů.

V průběhu klinických hodnocení se u žádného pacienta nevytvořily klinicky relevantní titry protilátek proti stopovému množství myší a křeččí bílkoviny přítomné v přípravku. Možnost alergické reakce na složky obsažené v tomto léčivu, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku, existuje u jistých predisponovaných pacientů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Helixate NexGen 250 IU uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci doby použitelnosti uvedené na obalu může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V tomto případě skončí doba použitelnosti přípravku po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabici.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže zaznamenáte viditelné částičky nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Helixate NexGen 250 IU obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa), který je vyroben rekombinantní DNA technologií.

Pomocnými látkami jsou glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80 a sacharóza (*viz poslední část bodu 2*).

Rozpouštědlo

Voda na injekci, sterilní.

Jak přípravek Helixate NexGen 250 IU vypadá a co obsahuje toto balení

Helixate NexGen se dodává jako prášek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý. Zdravotnické prostředky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením Helixate NexGen 250 IU.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Helixate NexGen 500 IU Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Helixate NexGen 500 IU a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 500 IU používat
3. Jak se přípravek Helixate NexGen 500 IU používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Helixate NexGen 500 IU uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Helixate NexGen 500 IU a k čemu se používá

Helixate NexGen 500 IU obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se používá k léčbě a profylaxi krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor, a z tohoto důvodu nemá být používán u von Willebrandovy choroby.

Injekční lahvička obsahuje suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč. Předplněná injekční stříkačka obsahuje vodu na injekci, která se použije k rozředění obsahu v injekční lahvičce.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 500 IU (mezinárodních jednotek) oktokogu alfa. Po rozředění vodou na injekci obsahuje jedna injekční lahvička 200 IU/ml oktokogu alfa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 500 IU používat

Nepoužívejte přípravek Helixate NexGen 500 IU

- jestliže jste alergický/á na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický/á na myši nebo křeččí bílkovinu.

Jestliže si nejste jistí, zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Helixate NexGen 500 IU se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití Helixate NexGen 500 IU je zapotřebí

- pokud máte svíravý pocit v hrudní oblasti, točí se vám hlava, je vám nevolno nebo mdlo, nebo máte závratě, jakmile vstanete, může to znamenat závažnou, náhlou alergickou reakci (tak zvanou anafylaktickou reakci) na tento léčivý přípravek. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.
- váš lékař může chtít provést testy, aby se ujistil, že vaše současná dávka tohoto léčivého přípravku zajišťuje přiměřenou hladinu faktoru VIII.
- pokud krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou tohoto léčivého přípravku, okamžitě se poraďte se svým lékařem. Pravděpodobně u vás došlo k vytvoření inhibitorů faktoru VIII a lékař může chtít provést testy, aby toto potvrdil. Inhibitory faktoru VIII jsou protilátky v krvi, které blokují faktor VIII, který užíváte, a způsobují, že je méně účinný pro prevenci a zastavení krvácení.
- Pokud se u vás již objevil inhibitor faktoru VIII a změnil(a) jste produkty s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se vám inhibitor vrátí.
- Jestliže Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Jestliže je pro podání přípravku Helixate NexGen potřeba použít centrální žilní vstup, musí Váš lékař uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně lokální infekce, bakterií v krvi (bakteremie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Další léčivé přípravky a přípravek Helixate NexGen 500 IU

Vzájemná působení s jinými léky nejsou známa. Nicméně informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Helixate NexGen ohledně fertility nebo s používáním tohoto přípravku během těhotenství a kojení. Z tohoto důvodu, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Helixate NexGen 500 IU obsahuje sodík

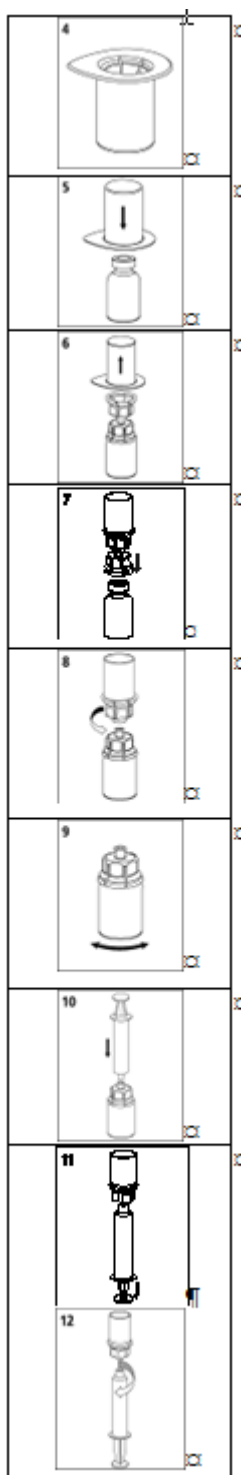
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

3. Jak se přípravek Helixate NexGen 500 IU používá

- Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenózní aplikaci a měl by být podán během 3 hodin po rozpuštění.

- Při přípravě a podání musíte dodržovat aseptické podmínky (čistota a sterilita). K rozpuštění a aplikaci používejte pouze zdravotnické prostředky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.
- Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částčky či které jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a níže uvedené instrukce používejte jako návod:

Rekonstituce a podávání



- Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.
- Zahřejte obě neotevřené injekční lahvičky ve svých rukou na normální teplotu (nesmí překročit 37°C).
- Zajistěte, aby přípravek a víčka lahvičky rozpouštědla byly odstraněny a zátky očistěte sterilním roztokem; dříve než otevřete balení Mix2Vial, je nechte oschnout.
- Otevřete balení Mix2Vial tak, že víčko odloupnete.
Nevyndávejte Mix2Vial z blistrového balení!
- Lahvičku s rozpouštědlem položte na rovný, čistý povrch a pevně ji držte. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým balením a zatlačte bodec na konci modrého adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky rozpouštědla.
- Opatrně vyjměte blistrové balení ze sady Mix2Vial tak, že ho držíte za hranu a zatáhnete **visle** nahoru. Dbejte na to, abyste vyjmuli pouze blistrové balení, ne sadu Mix2Vial.
- Lahvičku s přípravkem dejte na rovnou a pevnou plochu. Obraťte lahvičku s rozpouštědlem s připevněnou sadou Mix2Vial vzhůru a zatlačte bodec průhledného konce adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky vyteče do lahvičky s přípravkem.
- Jednou rukou pevně uchopte stranu sady Mix2Vial s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu sady s rozpouštědlem a sadu opatrně rozšroubujte na dvě části. Lahvičku s rozpouštědlem s připevněným modrým adaptérem sady Mix2Vial zlikvidujte.
- Lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem pomalu kružte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Lahvičkou netřeptejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.
- Do prázdné sterilní injekční stříkačky nasajte vzduch. Injekční stříkačku napojte na koncovku luer lock sady Mix2Vial, přičemž lahvička s přípravkem musí být stále ve svislé poloze. Do lahvičky s přípravkem vtačte pomocí injekční stříkačky vzduch.
- Celý systém otočte dolů a přitom držte píst stříkačky stisknutý a odeberte roztok do stříkačky tím, že opět pomalu zatáhnete za píst.
- Nyní poté, co byl roztok odebrán do stříkačky, držte pevně tělo stříkačky (při tom udržujte píst stříkačky směrem dolů) a průhledný adaptér sady Mix2Vial od stříkačky odpojte. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby ve stříkačce nezbyl žádný vzduch.
- Přiložte škrtidlo.
- Určete místo vpichu a dezinfikujte jej.
- Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.
- Nechte krev natéct zpět do otevřeného konce venepunkční sady a poté připojte stříkačku s roztokem. Dbejte na to, aby do stříkačky nevnikla žádná krev.
- Sejměte škrtidlo.
- Roztok aplikujte intravenózně po dobu několika minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání by měla být založena

- na komfortu pacienta (ale neměla by být rychlejší než maximální rychlost infuze: 2 ml/min).
19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou stříkačku s přípravkem rozpuštěným dle výše popsaného postupu.
 20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na ránu malý tlakový obvaz.

Léčba krvácení

Množství a četnost užívání Helixate NexGen 500 IU, závisí na mnoha faktorech, jako jsou vaše hmotnost, závažnost hemofilie, místo a závažnost krvácení, zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr a požadovaná hladina faktoru VIII.

Váš lékař vypočte dávku tohoto přípravku a četnost užívání, aby byla dosažena potřebná úroveň aktivity faktoru VIII ve vaší krvi.

Lékař by měl vždy upravit množství a četnost podávaného tohoto přípravku podle vašich konkrétních potřeb. Za určitých okolností může být třeba podat větší než vypočtené množství přípravku, zvláště u počáteční dávky.

Prevence krvácení

Pokud užíváte Helixate NexGen za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné váhy, podávaná každé 2 až 3 dny. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby byly prováděny příslušné laboratorní zkoušky vaší plazmy ve vhodných intervalech, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Pokud není krvácení zastaveno

Pokud faktor VIII ve vaší plazmě nedosáhne očekávané hladiny nebo pokud není krvácení zastaveno ani po zřejmém dostatečném dávkování, je možné, že u vás došlo k rozvoji inhibitorů faktoru VIII. Tato možnost musí být zkontrolována zkušeným lékařem. Jestliže máte pocit, že účinek tohoto léčivého přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pacienti s inhibitory

Pokud vás lékař informoval, že se u vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset užívat k zastavení krvácení větší množství tohoto léčivého přípravku než dříve. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může váš lékař zvážit podání dalšího přípravku, koncentráту faktoru VIIa nebo koncentráту (aktivovaného) protrombinového komplexu.

Tyto terapie by měly být předepsány lékaři, kteří mají zkušenosti v péči o pacienty s hemofilií A. Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku tohoto léčivého přípravku, kterou užíváte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Rychlost aplikace

Tento léčivý přípravek by měl být injikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určena komfortem pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min).

Doba trvání léčby

Váš lékař vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván.

Obvykle je substituční terapie s Helixate NexGen celoživotní léčbou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Helixate NexGen 500 IU, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství Helixate NexGen 500 IU, než jste měl(a), informujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Helixate NexGen 500 IU

- Pokračujte okamžitě se svou další dávkou a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže chcete přestat používat přípravek Helixate NexGen 500 IU

Nepřestávejte užívat Helixate NexGen 500 IU bez rady se svým lékařem.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete Helixate NexGen, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (vzácný nežádoucí účinek).

Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, injekce/infuze musí být **okamžitě zastaveny**. **Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.**

Celkový seznam možných nežádoucích účinků:**Velmi časté:**

mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve neléčených pacientů

Časté:

mohou se týkat až 1 z 10 uživatelů

- vyrážka/svědění vyrážka,
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. pálení, přechodné zčervenání).

Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve léčených pacientů

Vzácné:

mohou se týkat až 1 z 1 000 uživatelů

- hypersenzitivní reakce včetně závažné náhlé alergické reakce (která může zahrnout vyrážku, pocit na zvracení, kopřivku, angioedém, zimnici, návaly horka, bolest hlavy, letargii, dušnost nebo obtížné dýchání, neklid, tachykardii, mravenčení nebo anafylaktický šok, např. svírání v hrudní oblasti/ celková nevolnost, závratě a nevolnost, mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, co vstanete)
- horečka

Není známo:

frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- dysgeusie (porucha chutí)

Pokud zpozorujete jakýkoli z následujících symptomů během aplikace injekce/infúze:

- svíravý pocit v hrudníku/celkovou nevolnost,
- závratě,
- mírnou hypotenzi (mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, jakmile vstanete),
- nevolnost,

může to znamenat časné upozornění na hypersensitivitu a anafylaktické reakce.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infúze **okamžitě zastaveny**.

Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Protilátky (inhibitory)

Tvorba neutralizačních protilátek na faktor VIII (inhibitorů) je známá komplikace v léčbě pacientů s hemofilií A. Váš lékař může chtít provést testy sledující rozvoj inhibitorů.

V průběhu klinických hodnocení se u žádného pacienta nevytvořily klinicky relevantní titry protilátek proti stopovému množství myší a křeččí bílkoviny přítomné v přípravku. Možnost alergické reakce na složky obsažené v tomto léčivu, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku, existuje u jistých predisponovaných pacientů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Helixate NexGen 500 IU uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci doby použitelnosti uvedené na obalu může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V tomto případě skončí doba použitelnosti přípravku po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabičku.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže zaznamenáte viditelné částičky nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Helixate NexGen 500 IU obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa), který je vyroben rekombinantní DNA technologií.

Pomocnými látkami jsou glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80 a sacharóza (*viz poslední část bodu 2*).

Rozpouštědlo

Voda na injekci, sterilní.

Jak přípravek Helixate NexGen 500 IU vypadá a co obsahuje toto balení

Helixate NexGen se dodává jako prášek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý. Zdravotnické prostředky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením Helixate NexGen 500 IU.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Helixate NexGen 1000 IU Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Helixate NexGen 1000 IU a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 1000 IU používat
3. Jak se přípravek Helixate NexGen 1000 IU používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Helixate NexGen 1000 IU uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Helixate NexGen 1000 IU a k čemu se používá

Helixate NexGen 1000 IU obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se používá k léčbě a profylaxi krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor, a z tohoto důvodu nemá být používán u von Willebrandovy choroby.

Injekční lahvička obsahuje suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč. Předplněná injekční stříkačka obsahuje vodu na injekci, která se použije k rozředění obsahu v injekční lahvičce.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1000 IU (mezinárodních jednotek) oktokogu alfa. Po rozředění vodou na injekci obsahuje jedna injekční lahvička 400 IU/ml oktokogu alfa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 1000 IU používat

Nepoužívejte přípravek Helixate NexGen 1000 IU

- jestliže jste alergický/á na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický/á na myši nebo křeččí bílkovinu.

Jestliže si nejste jistí, zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Helixate NexGen 1000 IU se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití Helixate NexGen 1000 IU je zapotřebí

- pokud máte svíravý pocit v hrudní oblasti, točí se vám hlava, je vám nevolno nebo mdlo, nebo máte závratě, jakmile vstanete, může to znamenat závažnou, náhlou alergickou reakci (tak zvanou anafylaktickou reakci) na tento léčivý přípravek. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.
- váš lékař může chtít provést testy, aby se ujistil, že vaše současná dávka tohoto léčivého přípravku zajišťuje přiměřenou hladinu faktoru VIII.
- pokud krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou tohoto léčivého přípravku, okamžitě se poraďte se svým lékařem. Pravděpodobně u vás došlo k vytvoření inhibitorů faktoru VIII a lékař může chtít provést testy, aby toto potvrdil. Inhibitory faktoru VIII jsou protilátky v krvi, které blokují faktor VIII, který užíváte, a způsobují, že je méně účinný pro prevenci a zastavení krvácení.
- Pokud se u vás již objevil inhibitor faktoru VIII a změnil(a) jste produkty s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se vám inhibitor vrátí.
- Jestliže Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Jestliže je pro podání přípravku Helixate NexGen potřeba použít centrální žilní vstup, musí Váš lékař uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně lokální infekce, bakterií v krvi (bakteremie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Další léčivé přípravky a přípravek Helixate NexGen 1000 IU

Vzájemná působení s jinými léky nejsou známa. Nicméně informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Helixate NexGen ohledně fertility nebo s používáním tohoto přípravku během těhotenství a kojení. Z tohoto důvodu, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Helixate NexGen 1000 IU obsahuje sodík

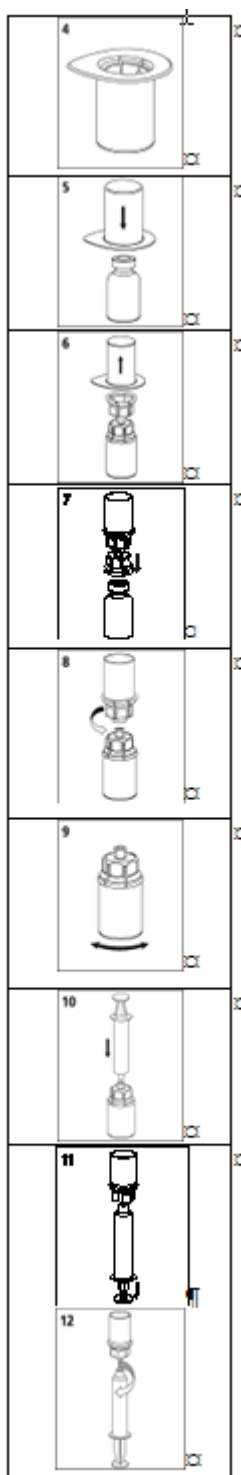
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

3. Jak se přípravek Helixate NexGen 1000 IU používá

- Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenózní aplikaci a měl by být podán během 3 hodin po rozpuštění.

- Při přípravě a podání musíte dodržovat aseptické podmínky (čistota a sterilita). K rozpuštění a aplikaci používejte pouze zdravotnické prostředky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.
- Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částčky či které jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a níže uvedené instrukce používejte jako návod:

Rekonstituce a podávání



1. Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.
2. Zahřejte obě neotevřené injekční lahvičky ve svých rukou na normální teplotu (nesmí překročit 37°C).
3. Zajistěte, aby přípravek a víčka lahvičky rozpouštědla byly odstraněny a zátky očistěte sterilním roztokem; dříve než otevřete balení Mix2Vial, je nechte oschnout.
4. Otevřete balení Mix2Vial tak, že víčko odloupnete.
Nevyndávejte Mix2Vial z blistrového balení!
5. Lahvičku s rozpouštědlem položte na rovný, čistý povrch a pevně ji držte. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým balením a zatlačte bodec na konci modrého adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky rozpouštědla.
6. Opatrně vyjměte blistrové balení ze sady Mix2Vial tak, že ho držíte za hranu a zatáhnete **visle** nahoru. Dbejte na to, abyste vyjmuli pouze blistrové balení, ne sadu Mix2Vial.
7. Lahvičku s přípravkem dejte na rovnou a pevnou plochu. Obraťte lahvičku s rozpouštědlem s připevněnou sadou Mix2Vial vzhůru a zatlačte bodec průhledného konce adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky vyteče do lahvičky s přípravkem.
8. Jednou rukou pevně uchopte stranu sady Mix2Vial s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu sady s rozpouštědlem a sadu opatrně rozšroubujte na dvě části. Lahvičku s rozpouštědlem s připevněným modrým adaptérem sady Mix2Vial zlikvidujte.
9. Lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem pomalu kružte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Lahvičkou netřeptejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.
10. Do prázdné sterilní injekční stříkačky nasajte vzduch. Injekční stříkačku napojte na koncovku luer lock sady Mix2Vial, přičemž lahvička s přípravkem musí být stále ve svislé poloze. Do lahvičky s přípravkem vtačte pomocí injekční stříkačky vzduch.
11. Celý systém otočte dolů a přitom držte píst stříkačky stisknutý a odeberte roztok do stříkačky tím, že opět pomalu zatáhnete za píst.
12. Nyní poté, co byl roztok odebrán do stříkačky, držte pevně tělo stříkačky (při tom udržujte píst stříkačky směrem dolů) a průhledný adaptér sady Mix2Vial od stříkačky odpojte. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby ve stříkačce nezbyl žádný vzduch.
13. Přiložte škrtidlo.
14. Určete místo vpichu a dezinfikujte jej.
15. Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.
16. Nechte krev natéct zpět do otevřeného konce venepunkční sady a poté připojte stříkačku s roztokem. Dbejte na to, aby do stříkačky nevnikla žádná krev.
17. Sejměte škrtidlo.
18. Roztok aplikujte intravenózně po dobu několika minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání by měla být založena

- na komfortu pacienta (ale neměla by být rychlejší než maximální rychlost infuze: 2 ml/min).
19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou stříkačku s přípravkem rozpuštěným dle výše popsaného postupu.
 20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na ránu malý tlakový obvaz.

Léčba krvácení

Množství a četnost užívání Helixate NexGen 1000 IU, závisí na mnoha faktorech, jako jsou vaše hmotnost, závažnost hemofilie, místo a závažnost krvácení, zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr a požadovaná hladina faktoru VIII.

Váš lékař vypočte dávku tohoto přípravku a četnost užívání, aby byla dosažena potřebná úroveň aktivity faktoru VIII ve vaší krvi.

Lékař by měl vždy upravit množství a četnost podávaného tohoto přípravku podle vašich konkrétních potřeb. Za určitých okolností může být třeba podat větší než vypočtené množství přípravku, zvláště u počáteční dávky.

Prevence krvácení

Pokud užíváte Helixate NexGen za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné váhy, podávaná každé 2 až 3 dny. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby byly prováděny příslušné laboratorní zkoušky vaší plazmy ve vhodných intervalech, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Pokud není krvácení zastaveno

Pokud faktor VIII ve vaší plazmě nedosáhne očekávané hladiny nebo pokud není krvácení zastaveno ani po zřejmém dostatečném dávkování, je možné, že u vás došlo k rozvoji inhibitorů faktoru VIII. Tato možnost musí být zkontrolována zkušeným lékařem. Jestliže máte pocit, že účinek tohoto léčivého přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pacienti s inhibitory

Pokud vás lékař informoval, že se u vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset užívat k zastavení krvácení větší množství tohoto léčivého přípravku než dříve. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může váš lékař zvážit podání dalšího přípravku, koncentráту faktoru VIIa nebo koncentráту (aktivovaného) protrombinového komplexu.

Tyto terapie by měly být předepsány lékaři, kteří mají zkušenosti v péči o pacienty s hemofilií A. Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku tohoto léčivého přípravku, kterou užíváte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Rychlost aplikace

Tento léčivý přípravek by měl být injikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určena komfortem pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min).

Doba trvání léčby

Váš lékař vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván.

Obvykle je substituční terapie s Helixate NexGen celoživotní léčbou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Helixate NexGen 1000 IU, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství Helixate NexGen 1000 IU, než jste měl(a), informujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Helixate NexGen 1000 IU

- Pokračujte okamžitě se svou další dávkou a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže chcete přestat používat přípravek Helixate NexGen 1000 IU

Nepřestávejte užívat Helixate NexGen 1000 IU bez rady se svým lékařem.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete Helixate NexGen, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (vzácný nežádoucí účinek).

Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, injekce/infuze musí být **okamžitě zastaveny**. **Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.**

Celkový seznam možných nežádoucích účinků:**Velmi časté:**

mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve neléčených pacientů

Časté:

mohou se týkat až 1 z 10 uživatelů

- vyrážka/svědění vyrážka,
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. pálení, přechodné zčervenání).

Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve léčených pacientů

Vzácné:

mohou se týkat až 1 z 1 000 uživatelů

- hypersenzitivní reakce včetně závažné náhlé alergické reakce (která může zahrnout vyrážku, pocit na zvracení, kopřivku, angioedém, zimnici, návaly horka, bolest hlavy, letargii, dušnost nebo obtížné dýchání, neklid, tachykardii, mravenčení nebo anafylaktický šok, např. svírání v hrudní oblasti/ celková nevolnost, závratě a nevolnost, mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, co vstanete)
- horečka

Není známo:

frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- dysgeusie (porucha chutí)

Pokud zpozorujete jakýkoli z následujících symptomů během aplikace injekce/infúze:

- svíravý pocit v hrudníku/celkovou nevolnost,
- závratě,
- mírnou hypotenzi (mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, jakmile vstanete),
- nevolnost,

může to znamenat časné upozornění na hypersensitivitu a anafylaktické reakce.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infúze **okamžitě zastaveny**.

Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Protilátky (inhibitory)

Tvorba neutralizačních protilátek na faktor VIII (inhibitorů) je známá komplikace v léčbě pacientů s hemofilií A. Váš lékař může chtít provést testy sledující rozvoj inhibitorů.

V průběhu klinických hodnocení se u žádného pacienta nevytvořily klinicky relevantní titry protilátek proti stopovému množství myší a křeččí bílkoviny přítomné v přípravku. Možnost alergické reakce na složky obsažené v tomto léčivu, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku, existuje u jistých predisponovaných pacientů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Helixate NexGen 1000 IU uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci doby použitelnosti uvedené na obalu může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V tomto případě skončí doba použitelnosti přípravku po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabici.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže zaznamenáte viditelné částičky nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Helixate NexGen 1000 IU obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa), který je vyroben rekombinantní DNA technologií.

Pomocnými látkami jsou glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80 a sacharóza (*viz poslední část bodu 2*).

Rozpouštědlo

Voda na injekci, sterilní.

Jak přípravek Helixate NexGen 1000 IU vypadá a co obsahuje toto balení

Helixate NexGen se dodává jako prášek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý. Zdravotnické prostředky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením Helixate NexGen 1000 IU.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Helixate NexGen 2000 IU Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Helixate NexGen 2000 IU a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 2000 IU používat
3. Jak se přípravek Helixate NexGen 2000 IU používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Helixate NexGen 2000 IU uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Helixate NexGen 2000 IU a k čemu se používá

Helixate NexGen 2000 IU obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se používá k léčbě a profylaxi krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor, a z tohoto důvodu nemá být používán u von Willebrandovy choroby.

Injekční lahvička obsahuje suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč. Předplněná injekční stříkačka obsahuje vodu na injekci, která se použije k rozředění obsahu v injekční lahvičce.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 2000 IU (mezinárodních jednotek) oktokogu alfa. Po rozředění vodou na injekci obsahuje jedna injekční lahvička 400 IU/ml oktokogu alfa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 2000 IU používat

Nepoužívejte přípravek Helixate NexGen 2000 IU

- jestliže jste alergický/á na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický/á na myši nebo křeččí bílkovinu.

Jestliže si nejste jistí, zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Helixate NexGen 2000 IU se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití Helixate NexGen 2000 IU je zapotřebí

- pokud máte svíravý pocit v hrudní oblasti, točí se vám hlava, je vám nevolno nebo mdlo, nebo máte závratě, jakmile vstanete, může to znamenat závažnou, náhlou alergickou reakci (tak zvanou anafylaktickou reakci) na tento léčivý přípravek. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.
- váš lékař může chtít provést testy, aby se ujistil, že vaše současná dávka tohoto léčivého přípravku zajišťuje přiměřenou hladinu faktoru VIII.
- pokud krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou tohoto léčivého přípravku, okamžitě se poraďte se svým lékařem. Pravděpodobně u vás došlo k vytvoření inhibitorů faktoru VIII a lékař může chtít provést testy, aby toto potvrdil. Inhibitory faktoru VIII jsou protilátky v krvi, které blokují faktor VIII, který užíváte, a způsobují, že je méně účinný pro prevenci a zastavení krvácení.
- Pokud se u vás již objevil inhibitor faktoru VIII a změnil(a) jste produkty s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se vám inhibitor vrátí.
- Jestliže Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Jestliže je pro podání přípravku Helixate NexGen potřeba použít centrální žilní vstup, musí Váš lékař uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně lokální infekce, bakterií v krvi (bakteremie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Další léčivé přípravky a přípravek Helixate NexGen 2000 IU

Vzájemná působení s jinými léky nejsou známa. Nicméně informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Helixate NexGen ohledně fertility nebo s používáním tohoto přípravku během těhotenství a kojení. Z tohoto důvodu, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Helixate NexGen 2000 IU obsahuje sodík

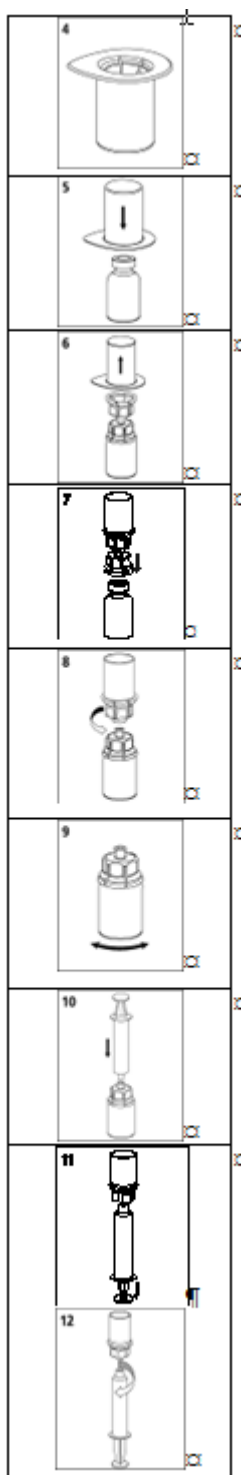
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

3. Jak se přípravek Helixate NexGen 2000 IU používá

- Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenózní aplikaci a měl by být podán během 3 hodin po rozpuštění.

- Při přípravě a podání musíte dodržovat aseptické podmínky (čistota a sterilita). K rozpuštění a aplikaci používejte pouze zdravotnické prostředky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.
- Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částčky či které jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a níže uvedené instrukce používejte jako návod:

Rekonstituce a podávání



1. Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.
2. Zahřejte obě neotevřené injekční lahvičky ve svých rukou na normální teplotu (nesmí překročit 37°C).
3. Zajistěte, aby přípravek a víčka lahvičky rozpouštědla byly odstraněny a zátky očistěte sterilním roztokem; dříve než otevřete balení Mix2Vial, je nechte oschnout.
4. Otevřete balení Mix2Vial tak, že víčko odloupnete.
Nevyndávejte Mix2Vial z blistrového balení!
5. Lahvičku s rozpouštědlem položte na rovný, čistý povrch a pevně ji držte. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým balením a zatlačte bodec na konci modrého adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky rozpouštědla.
6. Opatrně vyjměte blistrové balení ze sady Mix2Vial tak, že ho držíte za hranu a zatáhnete **visle** nahoru. Dbejte na to, abyste vyjmuli pouze blistrové balení, ne sadu Mix2Vial.
7. Lahvičku s přípravkem dejte na rovnou a pevnou plochu. Obraťte lahvičku s rozpouštědlem s připevněnou sadou Mix2Vial vzhůru a zatlačte bodec průhledného konce adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky vyteče do lahvičky s přípravkem.
8. Jednou rukou pevně uchopte stranu sady Mix2Vial s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu sady s rozpouštědlem a sadu opatrně rozšroubujte na dvě části. Lahvičku s rozpouštědlem s připevněným modrým adaptérem sady Mix2Vial zlikvidujte.
9. Lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem pomalu kružte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Lahvičkou netřeptejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.
10. Do prázdné sterilní injekční stříkačky nasajte vzduch. Injekční stříkačku napojte na koncovku luer lock sady Mix2Vial, přičemž lahvička s přípravkem musí být stále ve svislé poloze. Do lahvičky s přípravkem vtačte pomocí injekční stříkačky vzduch.
11. Celý systém otočte dolů a přitom držte píst stříkačky stisknutý a odeberte roztok do stříkačky tím, že opět pomalu zatáhnete za píst.
12. Nyní poté, co byl roztok odebrán do stříkačky, držte pevně tělo stříkačky (při tom udržujte píst stříkačky směrem dolů) a průhledný adaptér sady Mix2Vial od stříkačky odpojte. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby ve stříkačce nezbyl žádný vzduch.
13. Přiložte škrtidlo.
14. Určete místo vpichu a dezinfikujte jej.
15. Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.
16. Nechte krev natéct zpět do otevřeného konce venepunkční sady a poté připojte stříkačku s roztokem. Dbejte na to, aby do stříkačky nevnikla žádná krev.
17. Sejměte škrtidlo.
18. Roztok aplikujte intravenózně po dobu několika minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání by měla být založena

- na komfortu pacienta (ale neměla by být rychlejší než maximální rychlost infuze: 2 ml/min).
19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou stříkačku s přípravkem rozpuštěným dle výše popsaného postupu.
 20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na ránu malý tlakový obvaz.

Léčba krvácení

Množství a četnost užívání Helixate NexGen 2000 IU, závisí na mnoha faktorech, jako jsou vaše hmotnost, závažnost hemofilie, místo a závažnost krvácení, zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr a požadovaná hladina faktoru VIII.

Váš lékař vypočte dávku tohoto přípravku a četnost užívání, aby byla dosažena potřebná úroveň aktivity faktoru VIII ve vaší krvi.

Lékař by měl vždy upravit množství a četnost podávaného tohoto přípravku podle vašich konkrétních potřeb. Za určitých okolností může být třeba podat větší než vypočtené množství přípravku, zvláště u počáteční dávky.

Prevence krvácení

Pokud užíváte Helixate NexGen za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné váhy, podávaná každé 2 až 3 dny. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby byly prováděny příslušné laboratorní zkoušky vaší plazmy ve vhodných intervalech, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Pokud není krvácení zastaveno

Pokud faktor VIII ve vaší plazmě nedosáhne očekávané hladiny nebo pokud není krvácení zastaveno ani po zřejmém dostatečném dávkování, je možné, že u vás došlo k rozvoji inhibitorů faktoru VIII. Tato možnost musí být zkontrolována zkušeným lékařem. Jestliže máte pocit, že účinek tohoto léčivého přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pacienti s inhibitory

Pokud vás lékař informoval, že se u vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset užívat k zastavení krvácení větší množství tohoto léčivého přípravku než dříve. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může váš lékař zvážit podání dalšího přípravku, koncentráту faktoru VIIa nebo koncentráту (aktivovaného) protrombinového komplexu.

Tyto terapie by měly být předepsány lékaři, kteří mají zkušenosti v péči o pacienty s hemofilii A. Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku tohoto léčivého přípravku, kterou užíváte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Rychlost aplikace

Tento léčivý přípravek by měl být injikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určena komfortem pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min).

Doba trvání léčby

Váš lékař vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván.

Obvykle je substituční terapie s Helixate NexGen celoživotní léčbou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Helixate NexGen 2000 IU, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství Helixate NexGen 2000 IU, než jste měl(a), informujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Helixate NexGen 2000 IU

- Pokračujte okamžitě se svou další dávkou a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže chcete přestat používat přípravek Helixate NexGen 2000 IU

Nepřestávejte užívat Helixate NexGen 2000 IU bez porady se svým lékařem.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete Helixate NexGen, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (vzácný nežádoucí účinek).

Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, injekce/infuze musí být **okamžitě zastaveny**. **Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.**

Celkový seznam možných nežádoucích účinků:**Velmi časté:**

mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve neléčených pacientů

Časté:

mohou se týkat až 1 z 10 uživatelů

- vyrážka/svědění vyrážka,
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. pálení, přechodné zčervenání).

Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve léčených pacientů

Vzácné:

mohou se týkat až 1 z 1 000 uživatelů

- hypersenzitivní reakce včetně závažné náhlé alergické reakce (která může zahrnout vyrážku, pocit na zvracení, kopřivku, angioedém, zimnici, návaly horka, bolest hlavy, letargii, dušnost nebo obtížné dýchání, neklid, tachykardii, mravenčení nebo anafylaktický šok, např. svírání v hrudní oblasti/ celková nevolnost, závratě a nevolnost, mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, co vstanete)
- horečka

Není známo:

frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- dysgeusie (porucha chutí)

Pokud zpozorujete jakýkoli z následujících symptomů během aplikace injekce/infúze:

- svíravý pocit v hrudníku/celkovou nevolnost,
- závratě,
- mírnou hypotenzi (mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, jakmile vstanete),
- nevolnost,

může to znamenat časné upozornění na hypersensitivitu a anafylaktické reakce.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infúze **okamžitě zastaveny**.

Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Protilátky (inhibitory)

Tvorba neutralizačních protilátek na faktor VIII (inhibitorů) je známá komplikace v léčbě pacientů s hemofilií A. Váš lékař může chtít provést testy sledující rozvoj inhibitorů.

V průběhu klinických hodnocení se u žádného pacienta nevytvořily klinicky relevantní titry protilátek proti stopovému množství myší a křeččí bílkoviny přítomné v přípravku. Možnost alergické reakce na složky obsažené v tomto léčivu, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku, existuje u jistých predisponovaných pacientů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Helixate NexGen 2000 IU uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci doby použitelnosti uvedené na obalu může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V tomto případě skončí doba použitelnosti přípravku po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabici.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže zaznamenáte viditelné částičky nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Helixate NexGen 2000 IU obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa), který je vyroben rekombinantní DNA technologií.

Pomocnými látkami jsou glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80 a sacharóza (*viz poslední část bodu 2*).

Rozpouštědlo

Voda na injekci, sterilní.

Jak přípravek Helixate NexGen 2000 IU vypadá a co obsahuje toto balení

Helixate NexGen se dodává jako prášek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý. Zdravotnické prostředky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením Helixate NexGen 2000 IU.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Helixate NexGen 3000 IU Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok Rekombinantní koagulační faktor VIII (octocogum alfa)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Helixate NexGen 3000 IU a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 3000 IU používat
3. Jak se přípravek Helixate NexGen 3000 IU používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Helixate NexGen 3000 IU uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Helixate NexGen 3000 IU a k čemu se používá

Helixate NexGen 3000 IU obsahuje léčivou látku rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se používá k léčbě a profylaxi krvácení u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor, a z tohoto důvodu nemá být používán u von Willebrandovy choroby.

Injekční lahvička obsahuje suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč. Předplněná injekční stříkačka obsahuje vodu na injekci, která se použije k rozředění obsahu v injekční lahvičce.

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 3000 IU (mezinárodních jednotek) oktokogu alfa. Po rozředění vodou na injekci obsahuje jedna injekční lahvička 600 IU/ml oktokogu alfa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Helixate NexGen 3000 IU používat

Nepoužívejte přípravek Helixate NexGen 3000 IU

- jestliže jste alergický/á na oktokog alfa nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 a na konci bodu 2).
- jestliže jste alergický/á na myši nebo křeččí bílkovinu.

Jestliže si nejste jistí, zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Helixate NexGen 3000 IU se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití Helixate NexGen 3000 IU je zapotřebí

- pokud máte svíravý pocit v hrudní oblasti, točí se vám hlava, je vám nevolno nebo mdlo, nebo máte závratě, jakmile vstanete, může to znamenat závažnou, náhlou alergickou reakci (tak zvanou anafylaktickou reakci) na tento léčivý přípravek. Pokud toto nastane, okamžitě **zastavte podávání přípravku** a vyhledejte lékařskou pomoc.
- váš lékař může chtít provést testy, aby se ujistil, že vaše současná dávka tohoto léčivého přípravku zajišťuje přiměřenou hladinu faktoru VIII.
- pokud krvácení není kontrolováno obvyklou dávkou tohoto léčivého přípravku, okamžitě se poraďte se svým lékařem. Pravděpodobně u vás došlo k vytvoření inhibitorů faktoru VIII a lékař může chtít provést testy, aby toto potvrdil. Inhibitory faktoru VIII jsou protilátky v krvi, které blokují faktor VIII, který užíváte, a způsobují, že je méně účinný pro prevenci a zastavení krvácení.
- Pokud se u vás již objevil inhibitor faktoru VIII a změnil(a) jste produkty s faktorem VIII, existuje tu riziko, že se vám inhibitor vrátí.
- Jestliže Vám bylo řečeno, že máte onemocnění srdce nebo riziko pro vznik onemocnění srdce, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Jestliže je pro podání přípravku Helixate NexGen potřeba použít centrální žilní vstup, musí Váš lékař uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s centrálním žilním vstupem, včetně lokální infekce, bakterií v krvi (bakteremie) a krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katétru.

Další léčivé přípravky a přípravek Helixate NexGen 3000 IU

Vzájemná působení s jinými léky nejsou známa. Nicméně informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a fertilita

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Helixate NexGen ohledně fertility nebo s používáním tohoto přípravku během těhotenství a kojení. Z tohoto důvodu, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Helixate NexGen 3000 IU obsahuje sodík

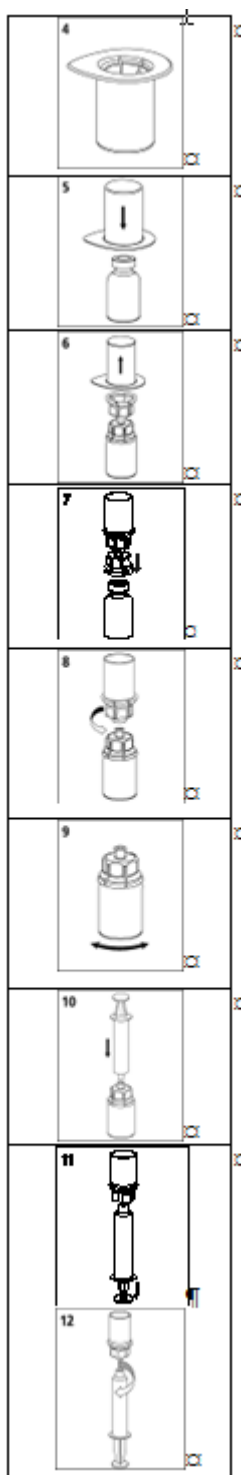
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

3. Jak se přípravek Helixate NexGen 3000 IU používá

- Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenózní aplikaci a měl by být podán během 3 hodin po rozpuštění.

- Při přípravě a podání musíte dodržovat aseptické podmínky (čistota a sterilita). K rozpuštění a aplikaci používejte pouze zdravotnické prostředky, které jsou součástí každého balení tohoto léčivého přípravku. Pokud tyto součásti nelze použít, obraťte se na svého lékaře. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.
- Rozpuštěný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky. Nepoužívejte roztoky, které obsahují viditelné částčky či které jsou zakalené. Dodržujte přesně pokyny svého lékaře a níže uvedené instrukce používejte jako návod:

Rekonstituce a podávání



1. Omyjte si pečlivě ruce mýdlem a teplou vodou.
2. Zahřejte obě neotevřené injekční lahvičky ve svých rukou na normální teplotu (nesmí překročit 37°C).
3. Zajistěte, aby přípravek a víčka lahvičky rozpouštědla byly odstraněny a zátky očistěte sterilním roztokem; dříve než otevřete balení Mix2Vial, je nechte oschnout.
4. Otevřete balení Mix2Vial tak, že víčko odloupnete.
Nevyndávejte Mix2Vial z blistrového balení!
5. Lahvičku s rozpouštědlem položte na rovný, čistý povrch a pevně ji držte. Vezměte Mix2Vial spolu s blistrovým balením a zatlačte bodec na konci modrého adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky rozpouštědla.
6. Opatrně vyjměte blistrové balení ze sady Mix2Vial tak, že ho držíte za hranu a zatáhnete **visle** nahoru. Dbejte na to, abyste vyjmuli pouze blistrové balení, ne sadu Mix2Vial.
7. Lahvičku s přípravkem dejte na rovnou a pevnou plochu. Obraťte lahvičku s rozpouštědlem s připevněnou sadou Mix2Vial vzhůru a zatlačte bodec průhledného konce adaptéru **rovně dolů** skrz zátku lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky vyteče do lahvičky s přípravkem.
8. Jednou rukou pevně uchopte stranu sady Mix2Vial s přípravkem a druhou rukou uchopte stranu sady s rozpouštědlem a sadu opatrně rozšroubujte na dvě části. Lahvičku s rozpouštědlem s připevněným modrým adaptérem sady Mix2Vial zlikvidujte.
9. Lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem pomalu kružte, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Lahvičkou netřeptejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo zda přípravek nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.
10. Do prázdné sterilní injekční stříkačky nasajte vzduch. Injekční stříkačku napojte na koncovku luer lock sady Mix2Vial, přičemž lahvička s přípravkem musí být stále ve svislé poloze. Do lahvičky s přípravkem vtačte pomocí injekční stříkačky vzduch.
11. Celý systém otočte dolů a přitom držte píst stříkačky stisknutý a odeberte roztok do stříkačky tím, že opět pomalu zatáhnete za píst.
12. Nyní poté, co byl roztok odebrán do stříkačky, držte pevně tělo stříkačky (při tom udržujte píst stříkačky směrem dolů) a průhledný adaptér sady Mix2Vial od stříkačky odpojte. Držte stříkačku svisle a zatlačte na píst tak, aby ve stříkačce nezbyl žádný vzduch.
13. Přiložte škrtidlo.
14. Určete místo vpichu a dezinfikujte jej.
15. Napíchněte žílu a zajistěte venepunkční sadu náplastí.
16. Nechte krev natéct zpět do otevřeného konce venepunkční sady a poté připojte stříkačku s roztokem. Dbejte na to, aby do stříkačky nevnikla žádná krev.
17. Sejměte škrtidlo.
18. Roztok aplikujte intravenózně po dobu několika minut, přičemž kontrolujte polohu jehly. Rychlost podání by měla být založena

- na komfortu pacienta (ale neměla by být rychlejší než maximální rychlost infuze: 2 ml/min).
19. Je-li nutné podat další dávku, použijte novou stříkačku s přípravkem rozpuštěným dle výše popsaného postupu.
 20. Pokud není potřebná žádná další dávka, odstraňte venepunkční sadu a injekční stříkačku. Přidržujte tampón pevně k místu vpichu na natažené paži po dobu asi 2 minut. Nakonec přiložte na ránu malý tlakový obvaz.

Léčba krvácení

Množství a četnost užívání Helixate NexGen 3000 IU, závisí na mnoha faktorech, jako jsou vaše hmotnost, závažnost hemofilie, místo a závažnost krvácení, zda máte inhibitory a jak je vysoký jejich titr a požadovaná hladina faktoru VIII.

Váš lékař vypočte dávku tohoto přípravku a četnost užívání, aby byla dosažena potřebná úroveň aktivity faktoru VIII ve vaší krvi.

Lékař by měl vždy upravit množství a četnost podávaného tohoto přípravku podle vašich konkrétních potřeb. Za určitých okolností může být třeba podat větší než vypočtené množství přípravku, zvláště u počáteční dávky.

Prevence krvácení

Pokud užíváte Helixate NexGen za účelem prevence krvácení (profylaxe), váš lékař vypočte potřebnou dávku. Tato dávka se bude obvykle pohybovat v rozsahu 20 až 40 IU oktokogu alfa na kg tělesné váhy, podávaná každé 2 až 3 dny. Nicméně v některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Laboratorní testy

Velmi se doporučuje, aby byly prováděny příslušné laboratorní zkoušky vaší plazmy ve vhodných intervalech, aby bylo zajištěno, že byla dosažena a je udržována přiměřená hladina faktoru VIII. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je nevyhnutelné přesné monitorování substituční terapie pomocí koagulační analýzy.

Pokud není krvácení zastaveno

Pokud faktor VIII ve vaší plazmě nedosáhne očekávané hladiny nebo pokud není krvácení zastaveno ani po zřejmém dostatečném dávkování, je možné, že u vás došlo k rozvoji inhibitorů faktoru VIII. Tato možnost musí být zkontrolována zkušeným lékařem. Jestliže máte pocit, že účinek tohoto léčivého přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pacienti s inhibitory

Pokud vás lékař informoval, že se u vás vytvořily inhibitory faktoru VIII, budete pravděpodobně muset užívat k zastavení krvácení větší množství tohoto léčivého přípravku než dříve. Pokud tato dávka nezastaví krvácení, může váš lékař zvážit podání dalšího přípravku, koncentráту faktoru VIIa nebo koncentráту (aktivovaného) protrombinového komplexu.

Tyto terapie by měly být předepsány lékaři, kteří mají zkušenosti v péči o pacienty s hemofilii A. Promluvte si se svým lékařem, chcete-li více informací.

Nezvyšujte dávku tohoto léčivého přípravku, kterou užíváte k zastavení krvácení, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Rychlost aplikace

Tento léčivý přípravek by měl být injikován intravenózně po dobu několika minut. Rychlost aplikace by měla být určena komfortem pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min).

Doba trvání léčby

Váš lékař vám sdělí, jak často a v jakých intervalech má být tento léčivý přípravek podáván.

Obvykle je substituční terapie s Helixate NexGen celoživotní léčbou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Helixate NexGen 3000 IU, než jste měl(a)

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII. Pokud jste použil(a) větší množství Helixate NexGen 3000 IU, než jste měl(a), informujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Helixate NexGen 3000 IU

- Pokračujte okamžitě se svou další dávkou a pokračujte v pravidelných intervalech dle pokynů svého lékaře.
- **Nezdvojujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže chcete přestat používat přípravek Helixate NexGen 3000 IU

Nepřestávejte užívat Helixate NexGen 3000 IU bez porady se svým lékařem.

Dokumentace

Je doporučeno, abyste pokaždé, když použijete Helixate NexGen, zapsali název a číslo šarže tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi **nejzávažnější** nežádoucí účinky patří **alergické reakce** nebo anafylaktický šok (vzácný nežádoucí účinek).

Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, injekce/infuze musí být **okamžitě zastaveny**. **Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.**

Celkový seznam možných nežádoucích účinků:**Velmi časté:**

mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve neléčených pacientů

Časté:

mohou se týkat až 1 z 10 uživatelů

- vyrážka/svědění vyrážka,
- lokální reakce v místě vpichu léčiva (např. pálení, přechodné zčervenání).

Méně časté:

mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů

- tvorba neutralizačních protilátek proti faktoru VIII (inhibitory) u dříve léčených pacientů

Vzácné:

mohou se týkat až 1 z 1 000 uživatelů

- hypersenzitivní reakce včetně závažné náhlé alergické reakce (která může zahrnout vyrážku, pocit na zvracení, kopřivku, angioedém, zimnici, návaly horka, bolest hlavy, letargii, dušnost nebo obtížné dýchání, neklid, tachykardii, mravenčení nebo anafylaktický šok, např. svírání v hrudní oblasti/ celková nevolnost, závratě a nevolnost, mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, co vstanete)
- horečka

Není známo:

frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- dysgeusie (porucha chutí)

Pokud zpozorujete jakýkoli z následujících symptomů během aplikace injekce/infúze:

- svíravý pocit v hrudníku/celkovou nevolnost,
- závratě,
- mírnou hypotenzi (mírně snížený krevní tlak, který způsobí, že pocítíte mdloby poté, jakmile vstanete),
- nevolnost,

může to znamenat časné upozornění na hypersensitivitu a anafylaktické reakce.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infúze **okamžitě zastaveny**.

Prosím, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Protilátky (inhibitory)

Tvorba neutralizačních protilátek na faktor VIII (inhibitorů) je známá komplikace v léčbě pacientů s hemofilií A. Váš lékař může chtít provést testy sledující rozvoj inhibitorů.

V průběhu klinických hodnocení se u žádného pacienta nevytvořily klinicky relevantní titry protilátek proti stopovému množství myší a křeččí bílkoviny přítomné v přípravku. Možnost alergické reakce na složky obsažené v tomto léčivu, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku, existuje u jistých predisponovaných pacientů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Helixate NexGen 3000 IU uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci doby použitelnosti uvedené na obalu může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V tomto případě skončí doba použitelnosti přípravku po 12 měsících nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nové datum použitelnosti musíte zapsat na krabici.

Po rekonstituci roztok **chraňte** před chladem. Rekonstituovaný roztok musí být použit během 3 hodin. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže zaznamenáte viditelné částičky nebo zakalení roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Helixate NexGen 3000 IU obsahuje

Prášek

Léčivou látkou je lidský koagulační faktor VIII (octocogum alfa), který je vyroben rekombinantní DNA technologií.

Pomocnými látkami jsou glycin, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidin, polysorbát 80 a sacharóza (*viz poslední část bodu 2*).

Rozpouštědlo

Voda na injekci, sterilní.

Jak přípravek Helixate NexGen 3000 IU vypadá a co obsahuje toto balení

Helixate NexGen se dodává jako prášek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok a je to suchý bílý až nažloutlý prášek nebo tableta. Po rozpuštění je roztok čirý. Zdravotnické prostředky pro rozpuštění a podání se dodávají s každým balením Helixate NexGen 3000 IU.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.