

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa). Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

1 ml Helixate NexGen indeholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). Helixate NexGen specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten

som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12.-24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12.-24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst syv dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst syv dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII, udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. Helixate NexGen har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE Helixate NexGen pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Helixate NexGens sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med Helixate NexGen. Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestisk respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Helixate NexGen bør injiceres intravenøst over adskillige minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionstighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed. Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:
 $\text{Clearance} = \text{indgiftshastighed} / \text{faktisk FVIII-niveau}$.

Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Helixate NexGen. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunoglobuliner rettet mod faktor VIIIs prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i modificerede Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for at udvikle inhibitorer er bl.a. forbundet med eksponeringen for faktor VIII og genetiske faktorer og er størst inden for de første 20 eksponeringsdage.

I sjældne tilfælde kan inhibitorer udvikles efter de første 100 eksponeringsdage.

Hos tidligere behandlede patienter med over 100 eksponeringsdage, som har inhibitorudvikling i anamnesen, er der forekommet tilfælde med en tilbagevenden af inhibitorerne (lav titer) efter skift fra ét rekombinant faktor VIII-produkt til et andet. Derfor anbefales det at overvåge alle patienter omhyggeligt for forekomst af inhibitorer efter skift af lægemiddel.

Generelt skal alle patienter, der behandles med rekombinant koagulationsfaktor VIII-præparater, nøje overvåges for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorieundersøgelser. Hvis de forventede plasmaniveauer af faktor VIII ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for tilstedeværelse af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med et højt inhibitor-niveau kan det forekomme, at behandling med faktor VIII ikke er effektiv, og andre behandlingsmuligheder skal overvejes. Behandling af sådanne patienter bør ledes af læger med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet, hver gang Helixate NexGen administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem Helixate NexGen og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med Helixate NexGen.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af Helixate NexGen under graviditet og amning. Helixate NexGen bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Helixate NexGen påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Patienter med hæmofili A kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII. Tilstanden kan manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA standard Systemorganklasse	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (set hos TUP'er og MBP'er)*		Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (Set i kliniske studier og efter markedsføringen med TBP'er)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusions-relateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

TUP'er = tidligere ubehandlede patienter

TBP'er = tidligere behandlede patienter

MBP'er = minimalt behandlede patienter

* Se afsnittet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Inhibitorudvikling

Der er blevet rapporteret inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede og behandlede patienter (TUP'er / TBP'er) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har Helixate NexGen været anvendt til behandling af blødningstilfælde hos 37 tidligere ubehandlede patienter (TUP) og 23 minimalt behandlede pædiatriske patienter (MBP, defineret som patienter med 4 eksponeringsdage eller mindre) med residual-FVIII:C < 2 IE/dl. 5 ud af 37 (14%) TUP-patienter og 4 ud af 23 (17%) MBP-patienter, som blev behandlet med Helixate NexGen, udviklede inhibitorer inden for 20 eksponeringsdage. I alt 9 ud af 60 (15%) udviklede inhibitorer. En patient var tabt for opfølgning, og en patient udviklede en inhibitor med lav titer under opfølgningen efter studiet.

I et observationsstudie var forekomsten af inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A 64/183 (37,7%) med Helixate NexGen (fulgt op til 75 eksponeringsdage).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede patienter (TBP, defineret som patienter med mere end 100 eksponeringsdage), der blev fulgt over 4 år, observerede man ingen *de novo*-inhibitorer. Der blev observeret følgende i store observationsstudier med mere end 1000 patienter efter registreringen af Helixate NexGen: Mindre end 0,2% af TBP-patienterne udviklede de-nove-inhibitorer.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro* analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af Helixate NexGen, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at Helixate NexGen kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at Helixate NexGen er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med Helixate NexGen, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for Helixate NexGen. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma.

Distribution og elimination

Efter administration af Helixate NexGen, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for Helixate NexGen til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt) viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for Helixate NexGen hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af Helixate NexGen's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagen potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængerer til Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Kalciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med Helixate NexGen indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop og aluminiumsforsegling)

- Et hætteglas med solvens (6 ml hætteglas i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop og aluminiumsforsøgling)
- En yderligere pakke med:
 - 1 filtersystem til overførsel af lægemidlet 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunktursæt
 - 1 engangssprøjte (5 ml)
 - 2 spritservietter til engangsbrug

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan Helixate NexGen klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Helixate NexGen-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (2,5 ml vand til injektionsvæske) ved brug af det medfølgende sterile Mix2Vial-filtersystem til overførsel af lægemidlet. Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke Helixate NexGen, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter opløsning trækkes opløsningen gennem det sterile Mix2Vial-filtersystem ind i den sterile engangssprøjte (begge medfølger). Helixate NexGen skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtringen finder sted ved at anvende Mix2vial-forbindelsesstykket.

Kun til engangsbrug. Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Helixate NexGen findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa). Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

1 ml Helixate NexGen indeholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). Helixate NexGen specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten

som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12.-24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12.-24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst syv dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst syv dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII, udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. Helixate NexGen har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE Helixate NexGen pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Helixate NexGens sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med Helixate NexGen. Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestisk respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Helixate NexGen bør injiceres intravenøst over adskillige minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionstighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed. Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:
 $\text{Clearance} = \text{indgiftshastighed} / \text{faktisk FVIII-niveau}$.

Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Helixate NexGen. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunoglobuliner rettet mod faktor VIIIs prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i modificerede Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for at udvikle inhibitorer er bl.a. forbundet med eksponeringen for faktor VIII og genetiske faktorer og er størst inden for de første 20 eksponeringsdage.

I sjældne tilfælde kan inhibitorer udvikles efter de første 100 eksponeringsdage.

Hos tidligere behandlede patienter med over 100 eksponeringsdage, som har inhibitorudvikling i anamnesen, er der forekommet tilfælde med en tilbagevenden af inhibitorerne (lav titer) efter skift fra ét rekombinant faktor VIII-produkt til et andet. Derfor anbefales det at overvåge alle patienter omhyggeligt for forekomst af inhibitorer efter skift af lægemiddel.

Generelt skal alle patienter, der behandles med rekombinant koagulationsfaktor VIII-præparater, nøje overvåges for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorieundersøgelser. Hvis de forventede plasmaniveauer af faktor VIII ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for tilstedeværelse af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med et højt inhibitor-niveau kan det forekomme, at behandling med faktor VIII ikke er effektiv, og andre behandlingsmuligheder skal overvejes. Behandling af sådanne patienter bør ledes af læger med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet, hver gang Helixate NexGen administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem Helixate NexGen og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med Helixate NexGen.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af Helixate NexGen under graviditet og amning. Helixate NexGen bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Helixate NexGen påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Patienter med hæmofili A kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII. Tilstanden kan manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA standard Systemorganklasse	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (set hos TUP'er og MBP'er)*		Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (Set i kliniske studier og efter markedsføringen med TBP'er)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusions-relateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

TUP'er = tidligere ubehandlede patienter

TBP'er = tidligere behandlede patienter

MBP'er = minimalt behandlede patienter

* Se afsnittet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Inhibitorudvikling

Der er blevet rapporteret inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede og behandlede patienter (TUP'er / TBP'er) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har Helixate NexGen været anvendt til behandling af blødningstilfælde hos 37 tidligere ubehandlede patienter (TUP) og 23 minimalt behandlede pædiatriske patienter (MBP, defineret som patienter med 4 eksponeringsdage eller mindre) med residual-FVIII:C < 2 IE/dl. 5 ud af 37 (14%) TUP-patienter og 4 ud af 23 (17%) MBP-patienter, som blev behandlet med Helixate NexGen, udviklede inhibitorer inden for 20 eksponeringsdage. I alt 9 ud af 60 (15%) udviklede inhibitorer. En patient var tabt for opfølgning, og en patient udviklede en inhibitor med lav titer under opfølgningen efter studiet.

I et observationsstudie var forekomsten af inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A 64/183 (37,7%) med Helixate NexGen (fulgt op til 75 eksponeringsdage).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede patienter (TBP, defineret som patienter med mere end 100 eksponeringsdage), der blev fulgt over 4 år, observerede man ingen *de novo*-inhibitorer. Der blev observeret følgende i store observationsstudier med mere end 1000 patienter efter registreringen af Helixate NexGen: Mindre end 0,2% af TBP-patienterne udviklede *de-novo*-inhibitorer.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro* analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af Helixate NexGen, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at Helixate NexGen kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at Helixate NexGen er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med Helixate NexGen, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for Helixate NexGen. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma.

Distribution og elimination

Efter administration af Helixate NexGen, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for Helixate NexGen til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt) viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for Helixate NexGen hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af Helixate NexGen's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagen potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængerer til Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Kalciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med Helixate NexGen indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop og aluminiumsforsegling)

- Et hætteglas med solvens (6 ml hætteglas i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop og aluminiumsforsøgling)
- En yderligere pakke med:
 - 1 filtersystem til overførsel af lægemidlet 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunktursæt
 - 1 engangssprøjte (5 ml)
 - 2 spritservietter til engangsbrug

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan Helixate NexGen klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Helixate NexGen-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (2,5 ml vand til injektionsvæske) ved brug af det medfølgende sterile Mix2Vial-filtersystem til overførsel af lægemidlet. Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke Helixate NexGen, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter opløsning trækkes opløsningen gennem det sterile Mix2Vial-filtersystem ind i den sterile engangssprøjte (begge medfølger). Helixate NexGen skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtringen finder sted ved at anvende Mix2vial-forbindelsesstykket.

Kun til engangsbrug. Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Helixate NexGen findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa). Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

1 ml Helixate NexGen indeholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). Helixate NexGen specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten

som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12.-24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12.-24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst syv dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst syv dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII, udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. Helixate NexGen har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE Helixate NexGen pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Helixate NexGens sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med Helixate NexGen. Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestisk respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Helixate NexGen bør injiceres intravenøst over adskillige minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionstighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed.

Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:

Clearance = indgiftshastighed/faktisk FVIII-niveau.

Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Helixate NexGen. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunoglobuliner rettet mod faktor VIIIs prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i modificerede Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for at udvikle inhibitorer er bl.a. forbundet med eksponeringen for faktor VIII og genetiske faktorer og er størst inden for de første 20 eksponeringsdage.

I sjældne tilfælde kan inhibitorer udvikles efter de første 100 eksponeringsdage.

Hos tidligere behandlede patienter med over 100 eksponeringsdage, som har inhibitorudvikling i anamnesen, er der forekommet tilfælde med en tilbagevenden af inhibitorerne (lav titer) efter skift fra ét rekombinant faktor VIII-produkt til et andet. Derfor anbefales det at overvåge alle patienter omhyggeligt for forekomst af inhibitorer efter skift af lægemiddel.

Generelt skal alle patienter, der behandles med rekombinant koagulationsfaktor VIII-præparater, nøje overvåges for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorieundersøgelser. Hvis de forventede plasmaniveauer af faktor VIII ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for tilstedeværelse af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med et højt inhibitor-niveau kan det forekomme, at behandling med faktor VIII ikke er effektiv, og andre behandlingsmuligheder skal overvejes. Behandling af sådanne patienter bør ledes af læger med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet, hver gang Helixate NexGen administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem Helixate NexGen og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med Helixate NexGen.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af Helixate NexGen under graviditet og amning. Helixate NexGen bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Helixate NexGen påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Patienter med hæmofili A kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII. Tilstanden kan manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA standard Systemorganklasse	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (set hos TUP'er og MBP'er)*		Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (Set i kliniske studier og efter markedsføringen med TBP'er)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusions-relateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

TUP'er = tidligere ubehandlede patienter

TBP'er = tidligere behandlede patienter

MBP'er = minimalt behandlede patienter

* Se afsnittet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Inhibitorudvikling

Der er blevet rapporteret inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede og behandlede patienter (TUP'er / TBP'er) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har Helixate NexGen været anvendt til behandling af blødningstilfælde hos 37 tidligere ubehandlede patienter (TUP) og 23 minimalt behandlede pædiatriske patienter (MBP, defineret som patienter med 4 eksponeringsdage eller mindre) med residual-FVIII:C < 2 IE/dl. 5 ud af 37 (14%) TUP-patienter og 4 ud af 23 (17%) MBP-patienter, som blev behandlet med Helixate NexGen, udviklede inhibitorer inden for 20 eksponeringsdage. I alt 9 ud af 60 (15%) udviklede inhibitorer. En patient var tabt for opfølgning, og en patient udviklede en inhibitor med lav titer under opfølgningen efter studiet.

I et observationsstudie var forekomsten af inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A 64/183 (37,7%) med Helixate NexGen (fulgt op til 75 eksponeringsdage).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede patienter (TBP, defineret som patienter med mere end 100 eksponeringsdage), der blev fulgt over 4 år, observerede man ingen *de novo*-inhibitorer. Der blev observeret følgende i store observationsstudier med mere end 1000 patienter efter registreringen af Helixate NexGen: Mindre end 0,2% af TBP-patienterne udviklede *de-novo*-inhibitorer.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro* analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af Helixate NexGen, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at Helixate NexGen kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at Helixate NexGen er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med Helixate NexGen, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for Helixate NexGen. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma.

Distribution og elimination

Efter administration af Helixate NexGen, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for Helixate NexGen til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt) viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for Helixate NexGen hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af Helixate NexGen's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagen potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængerer til Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Kalciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med Helixate NexGen indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop og aluminiumsforsegling)

- Et hætteglas med solvens (6 ml hætteglas i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop og aluminiumsforsøgling)
- En yderligere pakke med:
 - 1 filtersystem til overførsel af lægemidlet 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunktursæt
 - 1 engangssprøjte (5 ml)
 - 2 spritservietter til engangsbrug

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan Helixate NexGen klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Helixate NexGen-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (2,5 ml vand til injektionsvæske) ved brug af det medfølgende sterile Mix2Vial-filtersystem til overførsel af lægemidlet. Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke Helixate NexGen, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter opløsning trækkes opløsningen gennem det sterile Mix2Vial-filtersystem ind i den sterile engangssprøjte (begge medfølger). Helixate NexGen skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtringen finder sted ved at anvende Mix2vial-forbindelsesstykket.

Kun til engangsbrug. Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Helixate NexGen findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa). Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

1 ml Helixate NexGen indeholder ca. 400 IE (2000 IE / 5,0 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). Helixate NexGen specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten

som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12.-24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12.-24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst syv dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst syv dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII, udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. Helixate NexGen har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE Helixate NexGen pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Helixate NexGens sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med Helixate NexGen. Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestic respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Helixate NexGen bør injiceres intravenøst over adskillige minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionstighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed.

Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:

Clearance = indgiftshastighed/faktisk FVIII-niveau.

Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Helixate NexGen. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunoglobuliner rettet mod faktor VIIIs prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i modificerede Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for at udvikle inhibitorer er bl.a. forbundet med eksponeringen for faktor VIII og genetiske faktorer og er størst inden for de første 20 eksponeringsdage.

I sjældne tilfælde kan inhibitorer udvikles efter de første 100 eksponeringsdage.

Hos tidligere behandlede patienter med over 100 eksponeringsdage, som har inhibitorudvikling i anamnesen, er der forekommet tilfælde med en tilbagevenden af inhibitorerne (lav titer) efter skift fra ét rekombinant faktor VIII-produkt til et andet. Derfor anbefales det at overvåge alle patienter omhyggeligt for forekomst af inhibitorer efter skift af lægemiddel.

Generelt skal alle patienter, der behandles med rekombinant koagulationsfaktor VIII-præparater, nøje overvåges for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorieundersøgelser. Hvis de forventede plasmaniveauer af faktor VIII ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for tilstedeværelse af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med et højt inhibitor-niveau kan det forekomme, at behandling med faktor VIII ikke er effektiv, og andre behandlingsmuligheder skal overvejes. Behandling af sådanne patienter bør ledes af læger med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet, hver gang Helixate NexGen administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem Helixate NexGen og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med Helixate NexGen.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af Helixate NexGen under graviditet og amning. Helixate NexGen bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Helixate NexGen påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Patienter med hæmofili A kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII. Tilstanden kan manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA standard Systemorganklasse	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (set hos TUP'er og MBP'er)*		Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (Set i kliniske studier og efter markedsføringen med TBP'er)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusions-relateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

TUP'er = tidligere ubehandlede patienter

TBP'er = tidligere behandlede patienter

MBP'er = minimalt behandlede patienter

* Se afsnittet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Inhibitorudvikling

Der er blevet rapporteret inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede og behandlede patienter (TUP'er / TBP'er) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har Helixate NexGen været anvendt til behandling af blødningstilfælde hos 37 tidligere ubehandlede patienter (TUP) og 23 minimalt behandlede pædiatriske patienter (MBP, defineret som patienter med 4 eksponeringsdage eller mindre) med residual-FVIII:C < 2 IE/dl. 5 ud af 37 (14%) TUP-patienter og 4 ud af 23 (17%) MBP-patienter, som blev behandlet med Helixate NexGen, udviklede inhibitorer inden for 20 eksponeringsdage. I alt 9 ud af 60 (15%) udviklede inhibitorer. En patient var tabt for opfølgning, og en patient udviklede en inhibitor med lav titer under opfølgningen efter studiet.

I et observationsstudie var forekomsten af inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A 64/183 (37,7%) med Helixate NexGen (fulgt op til 75 eksponeringsdage).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede patienter (TBP, defineret som patienter med mere end 100 eksponeringsdage), der blev fulgt over 4 år, observerede man ingen *de novo*-inhibitorer. Der blev observeret følgende i store observationsstudier med mere end 1000 patienter efter registreringen af Helixate NexGen: Mindre end 0,2% af TBP-patienterne udviklede *de-novo*-inhibitorer.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro* analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af Helixate NexGen, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at Helixate NexGen kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at Helixate NexGen er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med Helixate NexGen, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for Helixate NexGen. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma.

Distribution og elimination

Efter administration af Helixate NexGen, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for Helixate NexGen til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt) viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for Helixate NexGen hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af Helixate NexGen's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagen potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængerer til Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Kalciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med Helixate NexGen indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop og aluminiumsforsegling)

- Et hætteglas med solvens (6 ml hætteglas i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop og aluminiumsforsøgling)
- En yderligere pakke med:
 - 1 filtersystem til overførsel af lægemidlet 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunktursæt
 - 1 engangssprøjte (5 ml)
 - 2 spritservietter til engangsbrug

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan Helixate NexGen klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Helixate NexGen-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (5,0 ml vand til injektionsvæske) ved brug af det medfølgende sterile Mix2Vial-filtersystem til overførsel af lægemidlet. Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke Helixate NexGen, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter opløsning trækkes opløsningen gennem det sterile Mix2Vial-filtersystem ind i den sterile engangssprøjte (begge medfølger). Helixate NexGen skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtringen finder sted ved at anvende Mix2vial-forbindelsesstykket.

Kun til engangsbrug. Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Helixate NexGen findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa). Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

1 ml Helixate NexGen indeholder ca. 600 IE (3000 IE / 5,0 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). Helixate NexGen specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten

som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12.-24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12.-24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8.-24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst syv dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst syv dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII, udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. Helixate NexGen har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE Helixate NexGen pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Helixate NexGens sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med Helixate NexGen. Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestic respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Helixate NexGen bør injiceres intravenøst over adskillige minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionstighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed.

Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:

Clearance = indgiftshastighed/faktisk FVIII-niveau.

Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Helixate NexGen. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunoglobuliner rettet mod faktor VIIIs prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i modificerede Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for at udvikle inhibitorer er bl.a. forbundet med eksponeringen for faktor VIII og genetiske faktorer og er størst inden for de første 20 eksponeringsdage.

I sjældne tilfælde kan inhibitorer udvikles efter de første 100 eksponeringsdage.

Hos tidligere behandlede patienter med over 100 eksponeringsdage, som har inhibitorudvikling i anamnesen, er der forekommet tilfælde med en tilbagevenden af inhibitorerne (lav titer) efter skift fra ét rekombinant faktor VIII-produkt til et andet. Derfor anbefales det at overvåge alle patienter omhyggeligt for forekomst af inhibitorer efter skift af lægemiddel.

Generelt skal alle patienter, der behandles med rekombinant koagulationsfaktor VIII-præparater, nøje overvåges for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorieundersøgelser. Hvis de forventede plasmaniveauer af faktor VIII ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for tilstedeværelse af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med et højt inhibitor-niveau kan det forekomme, at behandling med faktor VIII ikke er effektiv, og andre behandlingsmuligheder skal overvejes. Behandling af sådanne patienter bør ledes af læger med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet, hver gang Helixate NexGen administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem Helixate NexGen og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med Helixate NexGen.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af Helixate NexGen under graviditet og amning. Helixate NexGen bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Helixate NexGen påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Patienter med hæmofili A kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII. Tilstanden kan manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA standard Systemorganklasse	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (set hos TUP'er og MBP'er)*		Dannelse af faktor FVIII-inhibitorer (Set i kliniske studier og efter markedsføringen med TBP'er)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusions-relateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

TUP'er = tidligere ubehandlede patienter

TBP'er = tidligere behandlede patienter

MBP'er = minimalt behandlede patienter

* Se afsnittet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Inhibitorudvikling

Der er blevet rapporteret inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede og behandlede patienter (TUP'er / TBP'er) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har Helixate NexGen været anvendt til behandling af blødningstilfælde hos 37 tidligere ubehandlede patienter (TUP) og 23 minimalt behandlede pædiatriske patienter (MBP, defineret som patienter med 4 eksponeringsdage eller mindre) med residual-FVIII:C < 2 IE/dl. 5 ud af 37 (14%) TUP-patienter og 4 ud af 23 (17%) MBP-patienter, som blev behandlet med Helixate NexGen, udviklede inhibitorer inden for 20 eksponeringsdage. I alt 9 ud af 60 (15%) udviklede inhibitorer. En patient var tabt for opfølgning, og en patient udviklede en inhibitor med lav titer under opfølgningen efter studiet.

I et observationsstudie var forekomsten af inhibitorudvikling hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A 64/183 (37,7%) med Helixate NexGen (fulgt op til 75 eksponeringsdage).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede patienter (TBP, defineret som patienter med mere end 100 eksponeringsdage), der blev fulgt over 4 år, observerede man ingen *de novo*-inhibitorer. Der blev observeret følgende i store observationsstudier med mere end 1000 patienter efter registreringen af Helixate NexGen: Mindre end 0,2% af TBP-patienterne udviklede *de-novo*-inhibitorer.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro* analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af Helixate NexGen, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at Helixate NexGen kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at Helixate NexGen er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med Helixate NexGen, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for Helixate NexGen. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma.

Distribution og elimination

Efter administration af Helixate NexGen, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for Helixate NexGen til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt) viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for Helixate NexGen hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af Helixate NexGen's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagen potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængerer til Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Kalciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med Helixate NexGen indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop og aluminiumsforsegling)

- Et hætteglas med solvens (6 ml hætteglas i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop og aluminiumsforsøgling)
- En yderligere pakke med:
 - 1 filtersystem til overførsel af lægemidlet 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunktursæt
 - 1 engangssprøjte (5 ml)
 - 2 spritservietter til engangsbrug

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan Helixate NexGen klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Helixate NexGen-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (5,0 ml vand til injektionsvæske) ved brug af det medfølgende sterile Mix2Vial-filtersystem til overførsel af lægemidlet. Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke Helixate NexGen, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter opløsning trækkes opløsningen gennem det sterile Mix2Vial-filtersystem ind i den sterile engangssprøjte (begge medfølger). Helixate NexGen skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtringen finder sted ved at anvende Mix2vial-forbindelsesstykket.

Kun til engangsbrug. Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Helixate NexGen findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette produkt i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Helixate NexGen 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa (100 IE/ml efter opløsning).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Helixate NexGen 250

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Helixate NexGen 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 IE octocog alfa (100 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED 2,5 ML VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til rekonstitution af Helixate NexGen, se indlægssedlen. Brug hele indholdet.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Helixate NexGen 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa (200 IE/ml efter opløsning).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Helixate NexGen 500

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Helixate NexGen 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 IE octocog alfa (200 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED 2,5 ML VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til rekonstitution af Helixate NexGen, se indlægssedlen. Brug hele indholdet.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Helixate NexGen 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 1000 IE octocog alfa (400 IE/ml efter opløsning).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Helixate NexGen 1000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Helixate NexGen 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1000 IE octocog alfa (400 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED 2,5 ML VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til rekonstitution af Helixate NexGen, se indlægssedlen. Brug hele indholdet.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Helixate NexGen 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 2000 IE octocog alfa (400 IE/ml efter opløsning).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 5,0 ml vand til injektionsvæsker.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Helixate NexGen 2000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Helixate NexGen 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2000 IE octocog alfa (400 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED 5,0 ML VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til rekonstitution af Helixate NexGen, se indlægssedlen. Brug hele indholdet.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5,0 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Helixate NexGen 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 3000 IE octocog alfa (600 IE/ml efter opløsning).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 5,0 ml vand til injektionsvæsker.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/144/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Helixate NexGen 3000

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Helixate NexGen 3000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3000 IE octocog alfa (600 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED 5,0 ML VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til rekonstitution af Helixate NexGen, se indlægssedlen. Brug hele indholdet.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5,0 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Helixate NexGen 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Helixate NexGen 250 IE til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 250 IE
3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 250 IE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Helixate NexGen 250 IE indeholder det aktive stof rekombinant human faktor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Helixate NexGen indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

Hætteglasset indeholder et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage, samt vand til injektionsvæsker, der skal anvendes til at rekonstituere indholdet i hætteglasset.

Hætteglasset med pulver indeholder 250 IE (internationale enheder) af octocog alfa. Efter opløsning i det medfølgende vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 100 IE/ml octocog alfa.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 250 IE

Brug ikke Helixate NexGen 250 IE

- Hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Helixate NexGen 250 IE (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
 - Hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner
- Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du bruger Helixate NexGen 250 IE.

Vær ekstra forsigtig med at tage Helixate NexGen 250 IE

- Hvis du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- Din læge ønsker måske at foretage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII (koagulationsfaktor).
- Kontakt straks din læge, hvis din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Du kan have dannet antistoffer mod faktor VIII (faktor VIII-inhibitorer), og din læge ønsker måske at foretage undersøgelser, der kan bekræfte dette. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet, som blokerer det faktor VIII, som du tager. Dette gør faktor VIII mindre effektiv til at forebygge og kontrollere blødningen.
- Hvis du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- Hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.
- Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af Helixate NexGen, skal lægen tage hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Brug af anden medicin sammen med Helixate NexGen 250 IE

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af Helixate NexGen under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at Helixate NexGen påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Helixate NexGen 250 IE indeholder natrium

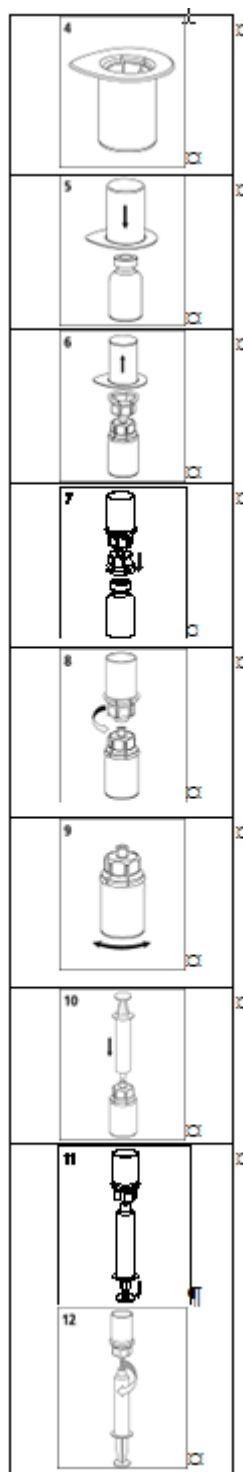
Helixate NexGen indeholder mindre end 23 mg natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 250 IE

- Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre. Det bør bruges inden for 3 timer efter, at det er opløst.

- Opløsning og indsprøjtning skal foretages under sterile (rene og kimfrie) forhold. Brug kun det injektionssæt, der følger med hver pakke af dette lægemiddel til opløsning og indsprøjtning. Hvis disse komponenter ikke kan anvendes, skal du kontakte lægen. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må den ikke anvendes.
- Du skal filtrere det rekonstituerede præparat før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen finder sted ved at anvende Mix2Vial-forbindelsesstykket.
- Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug vejledningen nedenfor som en rettesnor:

Opløsning og indgift



1. Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
2. Varm begge uåbnede hætteglas i hænderne til en behagelig temperatur (højst 37 °C).
3. Fjern beskyttelseskapperne fra hætteglassene med pulver og vand. Tør propperne af med en aseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.
4. Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget af. Fjern **ikke** Mix2Vial fra blisterpakningen!
5. Placer vandhætteglasset på et plant og rent underlag, og hold det fast. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og skub spidsen på den blå adapterdel **lige ned** gennem vandhætteglassets prop.
6. Tag forsigtigt blisterpakningen væk fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække **lodret** opad. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen og ikke Mix2Vial-sættet.
7. Stil pulverhætteglasset på et plant og fast underlag. Vend vandhætteglasset med det monterede Mix2Vial-sæt, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapter del **lige ned** gennem proppen på pulverhætteglasset. Vandet flyder automatisk ned i pulverhætteglasset.
8. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor pulverhætteglasset sidder, og tag med den anden hånd fat i den del, hvor vandhætteglasset sidder, og skru forsigtigt sættet fra hinanden. Bortskaf vandhætteglasset med den monterede blå Mix2Vial-adapter.
9. Roter forsigtigt pulverhætteglasset med det monterede transparente adapter, indtil pulveret er helt opløst. Ryst ikke glasset. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Opløsninger med synlige partikler eller som er uklare må ikke anvendes.
10. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Hold pulverhætteglasset lodret og skru sprøjten på Mix2Vial-sættet Luer-lås. Sprøjt luft ind i pulverhætteglasset.
11. Mens sprøjstens stempel holdes trykket ind, vendes bunden i vejret på pulverhætteglasset med sæt og sprøjte. Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.
12. Når al opløsning er overført til sprøjten, hold da godt fast i sprøjtecylinderen (mens stemplet vender nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten. Hold sprøjten opad, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.
13. Anlæg stase.
14. Bestem indstikssted og rengør dette med en antiseptisk swab.
15. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunkturslangen med plaster.
16. Lad blod flyde tilbage til den åbne ende af venepunkturslangen, og fastgør dernæst sprøjten med opløsningen. Sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten.
17. Fjern stasen.
18. Injicér opløsningen intravenøst i løbet af nogle minutter, idet der holdes øje med kanylens position. Infusionshastigheden bør

- afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.
19. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.
 20. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunkturslangen og sprøjte. Hold en swab fast imod indstiksstedet i ca. 2 minutter, med patientens arm strakt ud. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på såret.

Behandling af blødning

Den mængde af Helixate NexGen 250 IE, som du skal have, og hvor ofte du skal have det, afhænger af mange faktorer som din vægt, hvor alvorlig din blødersygdom er, hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høje inhibitor-titrene er, og det krævede faktor VIII-niveau.

Din læge vil beregne den dosis af lægemidlet, du skal have, og hvor hyppigt du skal bruge det, for at få den nødvendige faktor VIII-aktivitet i blodet.

Din læge vil altid tilpasse den mængde af dette lægemiddel, som du skal have, og hvor hyppigt du skal have det, til dine behov. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især når det gælder den første dosis.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får Helixate NexGen for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets størkningsevne.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge.

Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer):

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Indsprøjtningshastighed

Dette lægemiddel skal indsprøjtes i en blodåre (vene) over adskillige minutter. Lægen fastsætter den hastighed, som medicinen skal indgives med, ud fra dit velbefindende (maksimal indsprøjtningshastighed er 2 ml/min).

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med Helixate NexGen som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 250 IE

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 250 IE, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge Helixate NexGen 250 IE

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Helixate NexGen 250 IE

Du må ikke holde op med at bruge Helixate NexGen uden at rådføre dig med din læge.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger Helixate NexGen.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Samlet liste over bivirkninger:

Meget almindelig:

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede patienter

Almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere:

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Ikke almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede patienter

Sjælden:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere:

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt:

Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.

Kontakt din læge omgående.Antistoffer (inhibitorer)

Dannelse af neutraliserende antistoffer over for faktor VIII (inhibitorer) er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Din læge vil måske foretage undersøgelser for at overvåge udviklingen af inhibitorer.

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistofniveauer (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Helixate NexGen 250 IE indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (se slutningen på pkt. 2).

Solvens:

Vand til injektionsvæske, sterilt.

Udseende og pakningsstørrelse

Helixate NexGen 250 IE findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med Helixate NexGen 250 IE.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om Helixate NexGen på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Helixate NexGen 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Helixate NexGen 500 IE til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 500 IE
3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 500 IE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Helixate NexGen 500 IE indeholder det aktive stof rekombinant human faktor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Helixate NexGen indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

Hætteglasset indeholder et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage, samt vand til injektionsvæsker, der skal anvendes til at rekonstituere indholdet i hætteglasset.

Hætteglasset med pulver indeholder 500 IE (internationale enheder) af octocog alfa. Efter opløsning i det medfølgende vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 200 IE/ml octocog alfa.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 500 IE

Brug ikke Helixate NexGen 500 IE

- Hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Helixate NexGen 500 IE (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
 - Hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner
- Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du bruger Helixate NexGen 500 IE.

Vær ekstra forsigtig med at tage Helixate NexGen 500 IE

- Hvis du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- Din læge ønsker måske at foretage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII (koagulationsfaktor).
- Kontakt straks din læge, hvis din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Du kan have dannet antistoffer mod faktor VIII (faktor VIII-inhibitorer), og din læge ønsker måske at foretage undersøgelser, der kan bekræfte dette. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet, som blokerer det faktor VIII, som du tager. Dette gør faktor VIII mindre effektiv til at forebygge og kontrollere blødningen.
- Hvis du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- Hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.
- Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af Helixate NexGen, skal lægen tage hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Brug af anden medicin sammen med Helixate NexGen 500 IE

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af Helixate NexGen under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at Helixate NexGen påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Helixate NexGen 500 IE indeholder natrium

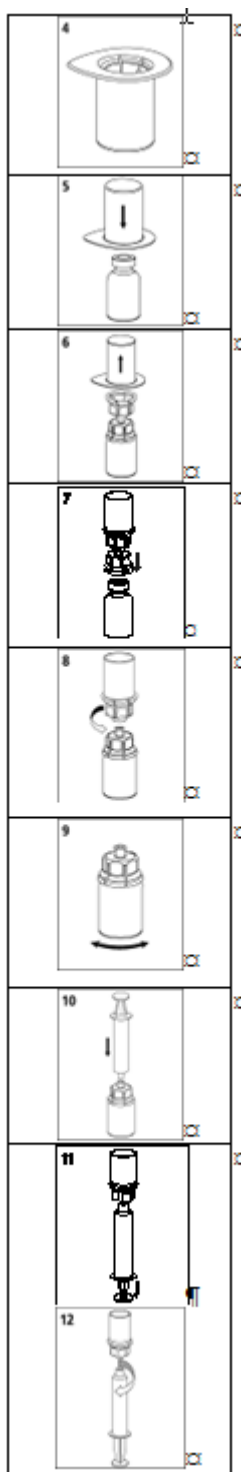
Helixate NexGen indeholder mindre end 23 mg natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 500 IE

- Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre. Det bør bruges inden for 3 timer efter, at det er opløst.

- Opløsning og indsprøjtning skal foretages under sterile (rene og kimfrie) forhold. Brug kun det injektionssæt, der følger med hver pakke af dette lægemiddel til opløsning og indsprøjtning. Hvis disse komponenter ikke kan anvendes, skal du kontakte lægen. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må den ikke anvendes.
- Du skal filtrere det rekonstituerede præparat før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen finder sted ved at anvende Mix2Vial-forbindelsesstykket.
- Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug vejledningen nedenfor som en rettesnor:

Opløsning og indgift



1. Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
2. Varm begge uåbnede hætteglas i hænderne til en behagelig temperatur (højst 37 °C).
3. Fjern beskyttelseskapperne fra hætteglassene med pulver og vand. Tør propperne af med en aseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.
4. Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget af. Fjern **ikke** Mix2Vial fra blisterpakningen!
5. Placer vandhætteglasset på et plant og rent underlag, og hold det fast. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og skub spidsen på den blå adapterdel **lige ned** gennem vandhætteglassets prop.
6. Tag forsigtigt blisterpakningen væk fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække **lodret** opad. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen og ikke Mix2Vial-sættet.
7. Stil pulverhætteglasset på et plant og fast underlag. Vend vandhætteglasset med det monterede Mix2Vial-sæt, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapter del **lige ned** gennem proppen på pulverhætteglasset. Vandet flyder automatisk ned i pulverhætteglasset.
8. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor pulverhætteglasset sidder, og tag med den anden hånd fat i den del, hvor vandhætteglasset sidder, og skru forsigtigt sættet fra hinanden. Bortskaf vandhætteglasset med den monterede blå Mix2Vial-adapter.
9. Roter forsigtigt pulverhætteglasset med den monterede transparente adapter, indtil pulveret er helt opløst. Ryst ikke glasset. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Opløsninger med synlige partikler eller som er uklare må ikke anvendes.
10. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Hold pulverhætteglasset lodret og skru sprøjten på Mix2Vial-sættet Luer-lås. Sprøjt luft ind i pulverhætteglasset.
11. Mens sprøjstens stempel holdes trykket ind, vendes bunden i vejret på pulverhætteglasset med sæt og sprøjte. Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.
12. Når al opløsning er overført til sprøjten, hold da godt fast i sprøjtecylinderen (mens stemplet vender nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten. Hold sprøjten opad, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.
13. Anlæg stase.
14. Bestem indstikssted og rengør dette med en antiseptisk swab.
15. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunkturslangen med plaster.
16. Lad blod flyde tilbage til den åbne ende af venepunkturslangen, og fastgør dernæst sprøjten med opløsningen. Sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten.
17. Fjern stasen.
18. Injicér opløsningen intravenøst i løbet af nogle minutter, idet der holdes øje med kanylens position. Infusionshastigheden bør

- afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.
19. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.
 20. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunkturslangen og sprøjte. Hold en swab fast imod indstiksstedet i ca. 2 minutter, med patientens arm strakt ud. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på såret.

Behandling af blødning

Den mængde af Helixate NexGen 500 IE, som du skal have, og hvor ofte du skal have det, afhænger af mange faktorer som din vægt, hvor alvorlig din blødersygdom er, hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høje inhibitor-titrene er, og det krævede faktor VIII-niveau.

Din læge vil beregne den dosis af lægemidlet, du skal have, og hvor hyppigt du skal bruge det, for at få den nødvendige faktor VIII-aktivitet i blodet.

Din læge vil altid tilpasse den mængde af dette lægemiddel, som du skal have, og hvor hyppigt du skal have det, til dine behov. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især når det gælder den første dosis.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får Helixate NexGen for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets størkningsevne.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge.

Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer):

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Indsprøjtningshastighed

Dette lægemiddel skal indsprøjtes i en blodåre (vene) over adskillige minutter. Lægen fastsætter den hastighed, som medicinen skal indgives med, ud fra dit velbefindende (maksimal indsprøjtningshastighed er 2 ml/min).

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med Helixate NexGen som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 500 IE

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 500 IE, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge Helixate NexGen 500 IE

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Helixate NexGen 500 IE

Du må ikke holde op med at bruge Helixate NexGen uden at rådføre dig med din læge.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger Helixate NexGen.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Samlet liste over bivirkninger:

Meget almindelig:

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede patienter

Almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere:

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Ikke almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede patienter

Sjælden:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere:

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt:

Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.

Kontakt din læge omgående.Antistoffer (inhibitorer)

Dannelse af neutraliserende antistoffer over for faktor VIII (inhibitorer) er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Din læge vil måske foretage undersøgelser for at overvåge udviklingen af inhibitorer.

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistoftitre (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Helixate NexGen 500 IE indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (se slutningen på pkt. 2).

Solvens:

Vand til injektionsvæske, sterilt.

Udseende og pakningsstørrelse

Helixate NexGen 500 IE findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med Helixate NexGen 500 IE.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om Helixate NexGen på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Helixate NexGen 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Helixate NexGen 1000 IE til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 1000 IE
3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 1000 IE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Helixate NexGen 1000 IE indeholder det aktive stof rekombinant human faktor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Helixate NexGen indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

Hætteglasset indeholder et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage, samt vand til injektionsvæsker, der skal anvendes til at rekonstituere indholdet i hætteglasset.

Hætteglasset med pulver indeholder 1000 IE (internationale enheder) af octocog alfa. Efter opløsning i det medfølgende vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 400 IE/ml octocog alfa.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 1000 IE

Brug ikke Helixate NexGen 1000 IE

- Hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Helixate NexGen 1000 IE (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
 - Hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner
- Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du bruger Helixate NexGen 1000 IE.

Vær ekstra forsigtig med at tage Helixate NexGen 1000 IE

- Hvis du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- Din læge ønsker måske at foretage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII (koagulationsfaktor).
- Kontakt straks din læge, hvis din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Du kan have dannet antistoffer mod faktor VIII (faktor VIII-inhibitorer), og din læge ønsker måske at foretage undersøgelser, der kan bekræfte dette. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet, som blokerer det faktor VIII, som du tager. Dette gør faktor VIII mindre effektiv til at forebygge og kontrollere blødningen.
- Hvis du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- Hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.
- Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af Helixate NexGen, skal lægen tage hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Brug af anden medicin sammen med Helixate NexGen 1000 IE

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af Helixate NexGen under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at Helixate NexGen påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Helixate NexGen 1000 IE indeholder natrium

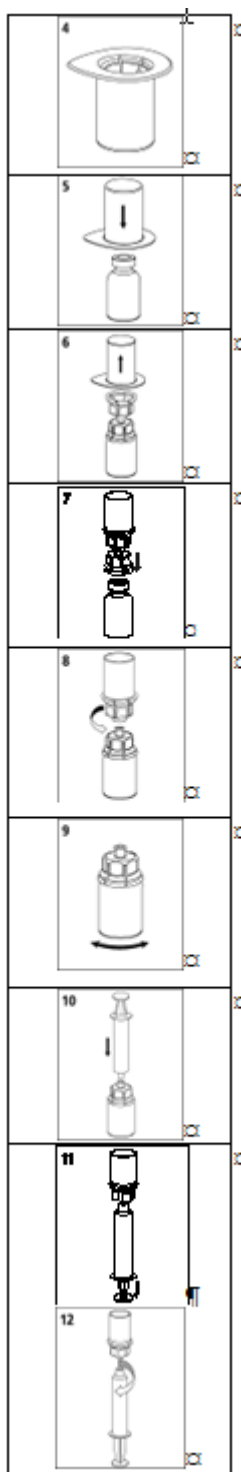
Helixate NexGen indeholder mindre end 23 mg natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 1000 IE

- Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre. Det bør bruges inden for 3 timer efter, at det er opløst.

- Opløsning og indsprøjtning skal foretages under sterile (rene og kimfrie) forhold. Brug kun det injektionssæt, der følger med hver pakke af dette lægemiddel til opløsning og indsprøjtning. Hvis disse komponenter ikke kan anvendes, skal du kontakte lægen. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må den ikke anvendes.
- Du skal filtrere det rekonstituerede præparat før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen finder sted ved at anvende Mix2Vial-forbindelsesstykket.
- Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug vejledningen nedenfor som en rettesnor:

Opløsning og indgift



1. Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
2. Varm begge uåbnede hætteglas i hænderne til en behagelig temperatur (højst 37 °C).
3. Fjern beskyttelseskapperne fra hætteglassene med pulver og vand. Tør propperne af med en aseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.
4. Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget af. Fjern **ikke** Mix2Vial fra blisterpakningen!
5. Placer vandhætteglasset på et plant og rent underlag, og hold det fast. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og skub spidsen på den blå adapterdel **lige ned** gennem vandhætteglassets prop.
6. Tag forsigtigt blisterpakningen væk fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække **lodret** opad. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen og ikke Mix2Vial-sættet.
7. Stil pulverhætteglasset på et plant og fast underlag. Vend vandhætteglasset med det monterede Mix2Vial-sæt, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapter del **lige ned** gennem proppen på pulverhætteglasset. Vandet flyder automatisk ned i pulverhætteglasset.
8. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor pulverhætteglasset sidder, og tag med den anden hånd fat i den del, hvor vandhætteglasset sidder, og skru forsigtigt sættet fra hinanden. Bortskaf vandhætteglasset med den monterede blå Mix2Vial-adapter.
9. Roter forsigtigt pulverhætteglasset med det monterede transparente adapter, indtil pulveret er helt opløst. Ryst ikke glasset. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Opløsninger med synlige partikler eller som er uklare må ikke anvendes.
10. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Hold pulverhætteglasset lodret og skru sprøjten på Mix2Vial-sættet Luer-lås. Sprøjt luft ind i pulverhætteglasset.
11. Mens sprøjstens stempel holdes trykket ind, vendes bunden i vejret på pulverhætteglasset med sæt og sprøjte. Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.
12. Når al opløsning er overført til sprøjten, hold da godt fast i sprøjtecylinderen (mens stemplet vender nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten. Hold sprøjten opad, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.
13. Anlæg stase.
14. Bestem indstikssted og rengør dette med en antiseptisk swab.
15. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunkturslangen med plaster.
16. Lad blod flyde tilbage til den åbne ende af venepunkturslangen, og fastgør dernæst sprøjten med opløsningen. Sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten.
17. Fjern stasen.
18. Injicér opløsningen intravenøst i løbet af nogle minutter, idet der holdes øje med kanylens position. Infusionshastigheden bør

- afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.
19. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.
 20. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunkturslangen og sprøjte. Hold en swab fast imod indstiksstedet i ca. 2 minutter, med patientens arm strakt ud. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på såret.

Behandling af blødning

Den mængde af Helixate NexGen 1000 IE, som du skal have, og hvor ofte du skal have det, afhænger af mange faktorer som din vægt, hvor alvorlig din blødersygdom er, hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høje inhibitor-titrene er, og det krævede faktor VIII-niveau.

Din læge vil beregne den dosis af lægemidlet, du skal have, og hvor hyppigt du skal bruge det, for at få den nødvendige faktor VIII-aktivitet i blodet.

Din læge vil altid tilpasse den mængde af dette lægemiddel, som du skal have, og hvor hyppigt du skal have det, til dine behov. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især når det gælder den første dosis.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får Helixate NexGen for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets størkningsevne.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge.

Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer):

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Indsprøjtningshastighed

Dette lægemiddel skal indsprøjtes i en blodåre (vene) over adskillige minutter. Lægen fastsætter den hastighed, som medicinen skal indgives med, ud fra dit velbefindende (maksimal indsprøjtningshastighed er 2 ml/min).

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med Helixate NexGen som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 1000 IE

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 1000 IE, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge Helixate NexGen 1000 IE

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Helixate NexGen 1000 IE

Du må ikke holde op med at bruge Helixate NexGen uden at rådføre dig med din læge.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger Helixate NexGen.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Samlet liste over bivirkninger:

Meget almindelig:

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede patienter

Almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere:

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Ikke almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede patienter

Sjælden:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere:

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt:

Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.

Kontakt din læge omgående.Antistoffer (inhibitorer)

Dannelse af neutraliserende antistoffer over for faktor VIII (inhibitorer) er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Din læge vil måske foretage undersøgelser for at overvåge udviklingen af inhibitorer.

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Helixate NexGen 1000 IE indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (se slutningen på pkt. 2).

Solvens:

Vand til injektionsvæske, sterilt.

Udseende og pakningsstørrelse

Helixate NexGen 1000 IE findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med Helixate NexGen 1000 IE.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om Helixate NexGen på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Helixate NexGen 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Helixate NexGen 2000 IE til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 2000 IE
3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 2000 IE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Helixate NexGen 2000 IE indeholder det aktive stof rekombinant human faktor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Helixate NexGen indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

Hætteglasset indeholder et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage, samt vand til injektionsvæsker, der skal anvendes til at rekonstituere indholdet i hætteglasset.

Hætteglasset med pulver indeholder 2000 IE (internationale enheder) af octocog alfa. Efter opløsning i det medfølgende vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 400 IE/ml octocog alfa.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 2000 IE

Brug ikke Helixate NexGen 2000 IE

- Hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Helixate NexGen 2000 IE (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
 - Hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner
- Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du bruger Helixate NexGen 2000 IE.

Vær ekstra forsigtig med at tage Helixate NexGen 2000 IE

- Hvis du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- Din læge ønsker måske at foretage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII (koagulationsfaktor).
- Kontakt straks din læge, hvis din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Du kan have dannet antistoffer mod faktor VIII (faktor VIII-inhibitorer), og din læge ønsker måske at foretage undersøgelser, der kan bekræfte dette. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet, som blokerer det faktor VIII, som du tager. Dette gør faktor VIII mindre effektiv til at forebygge og kontrollere blødningen.
- Hvis du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- Hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.
- Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af Helixate NexGen, skal lægen tage hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Brug af anden medicin sammen med Helixate NexGen 2000 IE

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af Helixate NexGen under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at Helixate NexGen påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Helixate NexGen 2000 IE indeholder natrium

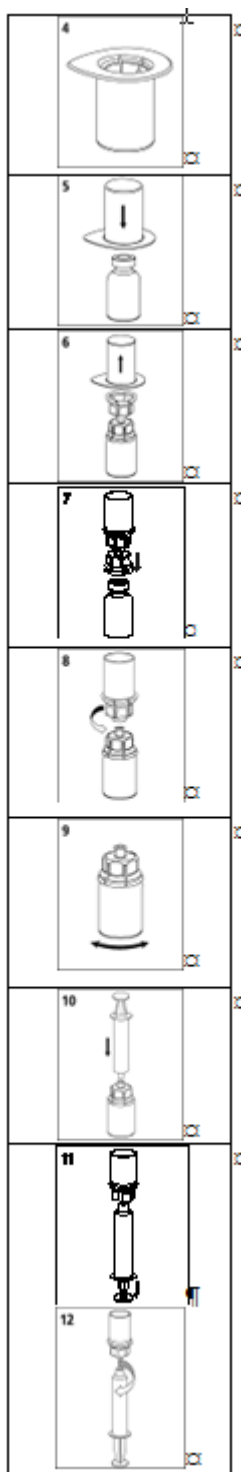
Helixate NexGen indeholder mindre end 23 mg natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 2000 IE

- Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre. Det bør bruges inden for 3 timer efter, at det er opløst.

- Opløsning og indsprøjtning skal foretages under sterile (rene og kimfrie) forhold. Brug kun det injektionssæt, der følger med hver pakke af dette lægemiddel til opløsning og indsprøjtning. Hvis disse komponenter ikke kan anvendes, skal du kontakte lægen. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må den ikke anvendes.
- Du skal filtrere det rekonstituerede præparat før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen finder sted ved at anvende Mix2Vial-forbindelsesstykket.
- Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug vejledningen nedenfor som en rettesnor:

Opløsning og indgift



1. Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
2. Varm begge uåbnede hætteglas i hænderne til en behagelig temperatur (højst 37 °C).
3. Fjern beskyttelseskapperne fra hætteglassene med pulver og vand. Tør propperne af med en aseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.
4. Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget af. Fjern **ikke** Mix2Vial fra blisterpakningen!
5. Placer vandhætteglasset på et plant og rent underlag, og hold det fast. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og skub spidsen på den blå adapterdel **lige ned** gennem vandhætteglassets prop.
6. Tag forsigtigt blisterpakningen væk fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække **lodret** opad. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen og ikke Mix2Vial-sættet.
7. Stil pulverhætteglasset på et plant og fast underlag. Vend vandhætteglasset med det monterede Mix2Vial-sæt, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapter del **lige ned** gennem proppen på pulverhætteglasset. Vandet flyder automatisk ned i pulverhætteglasset.
8. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor pulverhætteglasset sidder, og tag med den anden hånd fat i den del, hvor vandhætteglasset sidder, og skru forsigtigt sættet fra hinanden. Bortskaf vandhætteglasset med den monterede blå Mix2Vial-adapter.
9. Roter forsigtigt pulverhætteglasset med det monterede transparente adapter, indtil pulveret er helt opløst. Ryst ikke glasset. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Opløsninger med synlige partikler eller som er uklare må ikke anvendes.
10. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Hold pulverhætteglasset lodret og skru sprøjten på Mix2Vial-sættet Luer-lås. Sprøjt luft ind i pulverhætteglasset.
11. Mens sprøjstens stempel holdes trykket ind, vendes bunden i vejret på pulverhætteglasset med sæt og sprøjte. Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.
12. Når al opløsning er overført til sprøjten, hold da godt fast i sprøjtecylinderen (mens stemplet vender nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten. Hold sprøjten opad, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.
13. Anlæg stase.
14. Bestem indstikssted og rengør dette med en antiseptisk swab.
15. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunkturslangen med plaster.
16. Lad blod flyde tilbage til den åbne ende af venepunkturslangen, og fastgør dernæst sprøjten med opløsningen. Sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten.
17. Fjern stasen.
18. Injicér opløsningen intravenøst i løbet af nogle minutter, idet der holdes øje med kanylens position. Infusionshastigheden bør

- afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.
19. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.
 20. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunkturslangen og sprøjte. Hold en swab fast imod indstiksstedet i ca. 2 minutter, med patientens arm strakt ud. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på såret.

Behandling af blødning

Den mængde af Helixate NexGen 2000 IE, som du skal have, og hvor ofte du skal have det, afhænger af mange faktorer som din vægt, hvor alvorlig din blødersygdom er, hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høje inhibitor-titrene er, og det krævede faktor VIII-niveau.

Din læge vil beregne den dosis af lægemidlet, du skal have, og hvor hyppigt du skal bruge det, for at få den nødvendige faktor VIII-aktivitet i blodet.

Din læge vil altid tilpasse den mængde af dette lægemiddel, som du skal have, og hvor hyppigt du skal have det, til dine behov. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især når det gælder den første dosis.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får Helixate NexGen for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets størkningsevne.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge.

Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer):

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Indsprøjtningshastighed

Dette lægemiddel skal indsprøjtes i en blodåre (vene) over adskillige minutter. Lægen fastsætter den hastighed, som medicinen skal indgives med, ud fra dit velbefindende (maksimal indsprøjtningshastighed er 2 ml/min).

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med Helixate NexGen som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 2000 IE

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 2000 IE, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge Helixate NexGen 2000 IE

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Helixate NexGen 2000 IE

Du må ikke holde op med at bruge Helixate NexGen uden at rådføre dig med din læge.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger Helixate NexGen.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Samlet liste over bivirkninger:

Meget almindelig:

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede patienter

Almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere:

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Ikke almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede patienter

Sjælden:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere:

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt:

Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.

Kontakt din læge omgående.Antistoffer (inhibitorer)

Dannelse af neutraliserende antistoffer over for faktor VIII (inhibitorer) er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Din læge vil måske foretage undersøgelser for at overvåge udviklingen af inhibitorer.

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Helixate NexGen 2000 IE indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (se slutningen på pkt. 2).

Solvens:

Vand til injektionsvæske, sterilt.

Udseende og pakningsstørrelse

Helixate NexGen 2000 IE findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med Helixate NexGen 2000 IE.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om Helixate NexGen på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Helixate NexGen 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Helixate NexGen 3000 IE til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 3000 IE
3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 3000 IE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Helixate NexGen 3000 IE indeholder det aktive stof rekombinant human faktor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Helixate NexGen indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

Hætteglasset indeholder et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage, samt vand til injektionsvæsker, der skal anvendes til at rekonstituere indholdet i hætteglasset.

Hætteglasset med pulver indeholder 3000 IE (internationale enheder) af octocog alfa. Efter opløsning i det medfølgende vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 600 IE/ml octocog alfa.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Helixate NexGen 3000 IE

Brug ikke Helixate NexGen 3000 IE

- Hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Helixate NexGen 3000 IE (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
 - Hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner
- Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du bruger Helixate NexGen 3000 IE.

Vær ekstra forsigtig med at tage Helixate NexGen 3000 IE

- Hvis du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- Din læge ønsker måske at foretage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII (koagulationsfaktor).
- Kontakt straks din læge, hvis din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Du kan have dannet antistoffer mod faktor VIII (faktor VIII-inhibitorer), og din læge ønsker måske at foretage undersøgelser, der kan bekræfte dette. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet, som blokerer det faktor VIII, som du tager. Dette gør faktor VIII mindre effektiv til at forebygge og kontrollere blødningen.
- Hvis du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- Hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.
- Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af Helixate NexGen, skal lægen tage hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Brug af anden medicin sammen med Helixate NexGen 3000 IE

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af Helixate NexGen under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at Helixate NexGen påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Helixate NexGen 3000 IE indeholder natrium

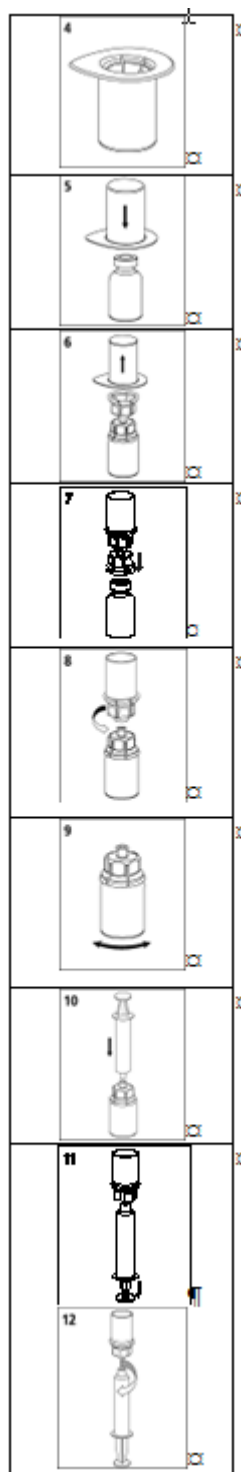
Helixate NexGen indeholder mindre end 23 mg natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Helixate NexGen 3000 IE

- Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre. Det bør bruges inden for 3 timer efter, at det er opløst.

- Opløsning og indsprøjtning skal foretages under sterile (rene og kimfrie) forhold. Brug kun det injektionssæt, der følger med hver pakke af dette lægemiddel til opløsning og indsprøjtning. Hvis disse komponenter ikke kan anvendes, skal du kontakte lægen. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må den ikke anvendes.
- Du skal filtrere det rekonstituerede præparat før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen finder sted ved at anvende Mix2Vial-forbindelsesstykket.
- Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug vejledningen nedenfor som en rettesnor:

Opløsning og indgift



1. Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
2. Varm begge uåbnede hætteglas i hænderne til en behagelig temperatur (højst 37 °C).
3. Fjern beskyttelseskapperne fra hætteglassene med pulver og vand. Tør propperne af med en aseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.
4. Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget af. Fjern **ikke** Mix2Vial fra blisterpakningen!
5. Placer vandhætteglasset på et plant og rent underlag, og hold det fast. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og skub spidsen på den blå adapterdel **lige ned** gennem vandhætteglassets prop.
6. Tag forsigtigt blisterpakningen væk fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække **lodret** opad. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen og ikke Mix2Vial-sættet.
7. Stil pulverhætteglasset på et plant og fast underlag. Vend vandhætteglasset med det monterede Mix2Vial-sæt, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapter del **lige ned** gennem proppen på pulverhætteglasset. Vandet flyder automatisk ned i pulverhætteglasset.
8. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor pulverhætteglasset sidder, og tag med den anden hånd fat i den del, hvor vandhætteglasset sidder, og skru forsigtigt sættet fra hinanden. Bortskaf vandhætteglasset med den monterede blå Mix2Vial-adapter.
9. Roter forsigtigt pulverhætteglasset med det monterede transparente adapter, indtil pulveret er helt opløst. Ryst ikke glasset. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Opløsninger med synlige partikler eller som er uklare må ikke anvendes.
10. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Hold pulverhætteglasset lodret og skru sprøjten på Mix2Vial-sættet Luer-lås. Sprøjt luft ind i pulverhætteglasset.
11. Mens sprøjstens stempel holdes trykket ind, vendes bunden i vejret på pulverhætteglasset med sæt og sprøjte. Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.
12. Når al opløsning er overført til sprøjten, hold da godt fast i sprøjtecylinderen (mens stemplet vender nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten. Hold sprøjten opad, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.
13. Anlæg stase.
14. Bestem indstikssted og rengør dette med en antiseptisk swab.
15. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunkturslangen med plaster.
16. Lad blod flyde tilbage til den åbne ende af venepunkturslangen, og fastgør dernæst sprøjten med opløsningen. Sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten.
17. Fjern stasen.
18. Injicér opløsningen intravenøst i løbet af nogle minutter, idet der holdes øje med kanylens position. Infusionshastigheden bør

- afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.
19. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.
 20. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunkturslangen og sprøjte. Hold en swab fast imod indstiksstedet i ca. 2 minutter, med patientens arm strakt ud. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på såret.

Behandling af blødning

Den mængde af Helixate NexGen 3000 IE, som du skal have, og hvor ofte du skal have det, afhænger af mange faktorer som din vægt, hvor alvorlig din blødersygdom er, hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høje inhibitor-titrene er, og det krævede faktor VIII-niveau.

Din læge vil beregne den dosis af lægemidlet, du skal have, og hvor hyppigt du skal bruge det, for at få den nødvendige faktor VIII-aktivitet i blodet.

Din læge vil altid tilpasse den mængde af dette lægemiddel, som du skal have, og hvor hyppigt du skal have det, til dine behov. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især når det gælder den første dosis.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får Helixate NexGen for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets størkningsevne.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge. Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer):

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Indsprøjtningshastighed

Dette lægemiddel skal indsprøjtes i en blodåre (vene) over adskillige minutter. Lægen fastsætter den hastighed, som medicinen skal indgives med, ud fra dit velbefindende (maksimal indsprøjtningshastighed er 2 ml/min).

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med Helixate NexGen som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 3000 IE

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget Helixate NexGen 3000 IE, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge Helixate NexGen 3000 IE

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Helixate NexGen 3000 IE

Du må ikke holde op med at bruge Helixate NexGen uden at rådføre dig med din læge.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger Helixate NexGen.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Samlet liste over bivirkninger:

Meget almindelig:

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede patienter

Almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere:

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Ikke almindelig:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere:

- dannelse af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede patienter

Sjælden:

Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere:

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt:

Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.

Kontakt din læge omgående.Antistoffer (inhibitorer)

Dannelse af neutraliserende antistoffer over for faktor VIII (inhibitorer) er en kendt komplikation i behandlingen af patienter med hæmofili A. Din læge vil måske foretage undersøgelser for at overvåge udviklingen af inhibitorer.

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistofniveauer (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Helixate NexGen 3000 IE indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (se slutningen på pkt. 2).

Solvens:

Vand til injektionsvæske, sterilt.

Udseende og pakningsstørrelse

Helixate NexGen 3000 IE findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med Helixate NexGen 3000 IE.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om Helixate NexGen på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.