

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Helixate NexGen für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von Helixate NexGen beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. Helixate NexGen enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Helixate NexGen pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Helixate NexGen bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Helixate NexGen sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

Helixate NexGen kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Helixate NexGen auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Helixate NexGen an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Helixate NexGen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Helixate NexGen nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Helixate NexGen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

Helixate NexGen wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit Helixate NexGen lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit Helixate NexGen durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnelbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von Helixate NexGen sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Helixate NexGen für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive präferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass Helixate NexGen zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit Helixate NexGen wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für Helixate NexGen einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von Helixate NexGen nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für Helixate NexGen bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von Helixate NexGen.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinatem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Helixate NexGen enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Helixate NexGen geliefert wird.

Die Rekonstitution des Helixate NexGen-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem sterilen Mix2Vial Filter Transfer Set erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Helixate NexGen nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach dem Auflösen wird die Lösung durch das Mix2Vial Filter Transfer Set in die sterile Einmalspritze aufgezogen (beides wird mitgeliefert). Helixate NexGen ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Helixate NexGen für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 200 I.E. (500 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von Helixate NexGen beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. Helixate NexGen enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Helixate NexGen pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Helixate NexGen bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Helixate NexGen sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

Helixate NexGen kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Helixate NexGen auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Helixate NexGen an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Helixate NexGen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Helixate NexGen nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Helixate NexGen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

Helixate NexGen wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit Helixate NexGen lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit Helixate NexGen durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnelbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von Helixate NexGen sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Helixate NexGen für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive präferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass Helixate NexGen zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit Helixate NexGen wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für Helixate NexGen einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von Helixate NexGen nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für Helixate NexGen bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von Helixate NexGen.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinatem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Helixate NexGen enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Helixate NexGen geliefert wird.

Die Rekonstitution des Helixate NexGen-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem sterilen Mix2Vial Filter Transfer Set erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Helixate NexGen nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach dem Auflösen wird die Lösung durch das Mix2Vial Filter Transfer Set in die sterile Einmalspritze aufgezogen (beides wird mitgeliefert). Helixate NexGen ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Helixate NexGen für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 400 I.E. (1000 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von Helixate NexGen beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittwertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. Helixate NexGen enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Helixate NexGen pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Helixate NexGen bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Helixate NexGen sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

Helixate NexGen kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Helixate NexGen auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Helixate NexGen an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Helixate NexGen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Helixate NexGen nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Helixate NexGen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

Helixate NexGen wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit Helixate NexGen lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit Helixate NexGen durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnelbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von Helixate NexGen sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Helixate NexGen für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive präferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass Helixate NexGen zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit Helixate NexGen wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für Helixate NexGen einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von Helixate NexGen nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für Helixate NexGen bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von Helixate NexGen.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinatem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Helixate NexGen enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Helixate NexGen geliefert wird.

Die Rekonstitution des Helixate NexGen-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem sterilen Mix2Vial Filter Transfer Set erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Helixate NexGen nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach dem Auflösen wird die Lösung durch das Mix2Vial Filter Transfer Set in die sterile Einmalspritze aufgezogen (beides wird mitgeliefert). Helixate NexGen ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Helixate NexGen für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 400 I.E. (2000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von Helixate NexGen beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittwertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. Helixate NexGen enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Helixate NexGen pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Helixate NexGen bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinanten aktivierten Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Helixate NexGen sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

Helixate NexGen kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Helixate NexGen auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Helixate NexGen an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Helixate NexGen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Helixate NexGen nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Helixate NexGen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

Helixate NexGen wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit Helixate NexGen lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit Helixate NexGen durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnelbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von Helixate NexGen sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Helixate NexGen für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive präferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass Helixate NexGen zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit Helixate NexGen wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für Helixate NexGen einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von Helixate NexGen nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für Helixate NexGen bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von Helixate NexGen.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinatem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Helixate NexGen enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Helixate NexGen geliefert wird.

Die Rekonstitution des Helixate NexGen-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem sterilen Mix2Vial Filter Transfer Set erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Helixate NexGen nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach dem Auflösen wird die Lösung durch das Mix2Vial Filter Transfer Set in die sterile Einmalspritze aufgezogen (beides wird mitgeliefert). Helixate NexGen ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Helixate NexGen für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 600 I.E. (3000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von Helixate NexGen beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittwertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. Helixate NexGen enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Helixate NexGen pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Helixate NexGen bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Helixate NexGen sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

Helixate NexGen kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Helixate NexGen auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Helixate NexGen an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Helixate NexGen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Helixate NexGen nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Helixate NexGen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

Helixate NexGen wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit Helixate NexGen lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit Helixate NexGen durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnelbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von Helixate NexGen sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Helixate NexGen für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive präferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass Helixate NexGen zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit Helixate NexGen wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für Helixate NexGen einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von Helixate NexGen nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für Helixate NexGen bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von Helixate NexGen.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinatem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Helixate NexGen enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Helixate NexGen geliefert wird.

Die Rekonstitution des Helixate NexGen-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem sterilen Mix2Vial Filter Transfer Set erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Helixate NexGen nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach dem Auflösen wird die Lösung durch das Mix2Vial Filter Transfer Set in die sterile Einmalspritze aufgezogen (beides wird mitgeliefert). Helixate NexGen ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Helixate NexGen 250

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Helixate NexGen-Lösung, Packungsbeilage beachten.
Gesamten Inhalt verwenden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Helixate NexGen 500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER
INJEKTIONSLösUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Helixate NexGen 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Helixate NexGen-Lösung, Packungsbeilage beachten.
Gesamten Inhalt verwenden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Helixate NexGen 1000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Helixate NexGen-Lösung, Packungsbeilage beachten.
Gesamten Inhalt verwenden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche mit 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Helixate NexGen 2000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT 5,0 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Helixate NexGen-Lösung, Packungsbeilage beachten.
Gesamten Inhalt verwenden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche mit 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Helixate NexGen 3000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT 5,0 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Helixate NexGen-Lösung, Packungsbeilage beachten.
Gesamten Inhalt verwenden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Helixate NexGen 250 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 250 I.E. beachten?
3. Wie ist Helixate NexGen 250 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Helixate NexGen 250 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Helixate NexGen 250 I.E. und wofür wird es angewendet?

Helixate NexGen 250 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Helixate NexGen wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Eine Durchstechflasche enthält trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen sowie Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 250 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit der entsprechenden Lösungsmittelmenge (Wasser für Injektionszwecke) enthält 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung 100 I.E. Octocog alfa.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 250 I.E. beachten?

Helixate NexGen 250 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Helixate NexGen 250 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Helixate NexGen 250 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von Helixate NexGen einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von Helixate NexGen 250 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von Helixate NexGen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

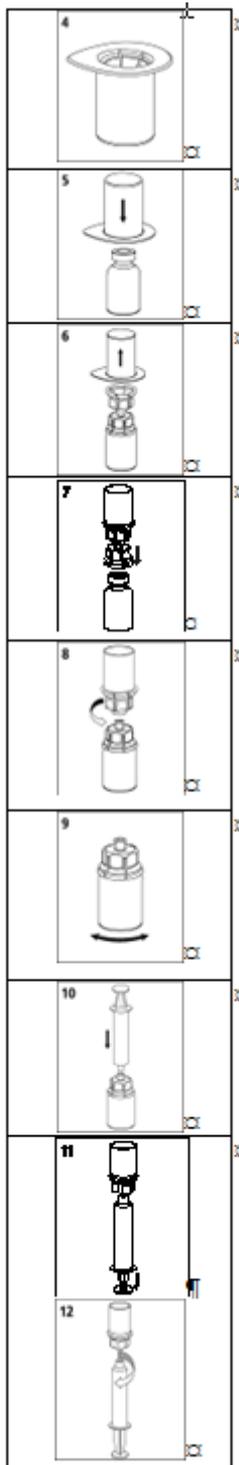
Helixate NexGen 250 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Helixate NexGen 250 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur das mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferte Behandlungssset. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die beiden ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37 °C).
3. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.
4. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen. **Nicht** den Mix2Vial aus der Blisterpackung herausnehmen.
5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Greifen Sie das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche.
6. Vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem Sie sie am Rand festhalten und **senkrecht** nach oben abziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird.
7. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Produktflasche drücken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
8. Mit der einen Hand die Seite des Mix2Vial Set mit der Produktflasche und mit der anderen Hand die Seite mit der Lösungsmittelflasche fassen und das Set sorgfältig in 2 Teile auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vial Adapter.
9. Die Produktflasche mit aufgesetztem transparentem Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
10. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer-Lock Anschluss des Mix2Vial verbinden. Luft in die Produktflasche injizieren.
11. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.
12. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder festhalten (dabei den Spritzenstempel **in seiner Position halten**) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter abdrehen. Den Stempel bei aufrechter Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.
13. Legen Sie einen Stauschlauch an.
14. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
15. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
16. Nachdem Blut bis an das offene Ende des Venenpunktions-Bestecks gelaufen ist, die Spritze mit der Lösung aufstecken. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Blut in die Spritze gelangt.

17. Stauschlauch lösen!
18. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
19. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie eine neue Spritze! Zuvor das Pulver wie oben beschrieben auflösen.
20. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie Helixate NexGen 250 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Helixate NexGen zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit Helixate NexGen erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Helixate NexGen 250 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinatem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Helixate NexGen 250 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 250 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 250 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von Helixate NexGen ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Helixate NexGen den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz

- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Helixate NexGen 250 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Helixate NexGen 250 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie Helixate NexGen 250 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Helixate NexGen 250 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung Helixate NexGen 250 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 ΛΤΔ
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Helixate NexGen 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Helixate NexGen 500 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 500 I.E. beachten?
3. Wie ist Helixate NexGen 500 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Helixate NexGen 500 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Helixate NexGen 500 I.E. und wofür wird es angewendet?

Helixate NexGen 500 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Helixate NexGen wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Eine Durchstechflasche enthält trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen sowie Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 500 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit der entsprechenden Lösungsmittelmenge (Wasser für Injektionszwecke) enthält 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung 200 I.E. Octocog alfa.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 500 I.E. beachten?

Helixate NexGen 500 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Helixate NexGen 500 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Helixate NexGen 500 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von Helixate NexGen einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von Helixate NexGen 500 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von Helixate NexGen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

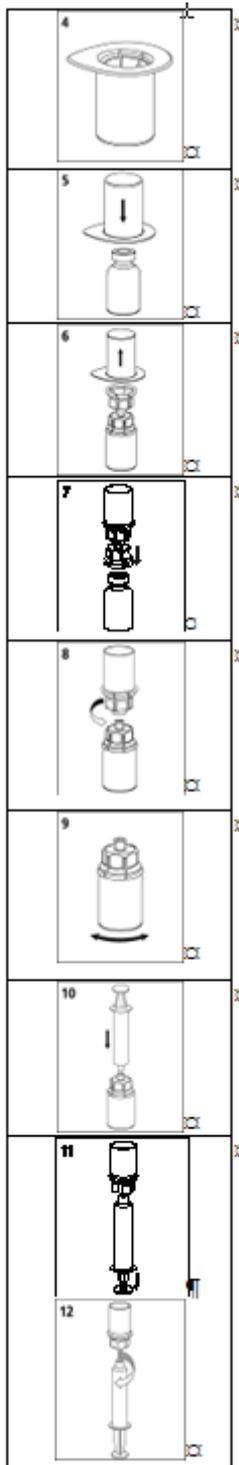
Helixate NexGen 500 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Helixate NexGen 500 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur das mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferte Behandlungssset. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die beiden ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37 °C).
3. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.
4. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen. **Nicht** den Mix2Vial aus der Blisterpackung herausnehmen.
5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Greifen Sie das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche.
6. Vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem Sie sie am Rand festhalten und **senkrecht** nach oben abziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird.
7. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Produktflasche drücken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
8. Mit der einen Hand die Seite des Mix2Vial Set mit der Produktflasche und mit der anderen Hand die Seite mit der Lösungsmittelflasche fassen und das Set sorgfältig in 2 Teile auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vial Adapter.
9. Die Produktflasche mit aufgesetztem transparentem Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
10. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer-Lock Anschluss des Mix2Vial verbinden. Luft in die Produktflasche injizieren.
11. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.
12. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder festhalten (dabei den Spritzenstempel **in seiner Position halten**) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter abdrehen. Den Stempel bei aufrechter Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.
13. Legen Sie einen Stauschlauch an.
14. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
15. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
16. Nachdem Blut bis an das offene Ende des Venenpunktions-Bestecks gelaufen ist, die Spritze mit der Lösung aufstecken. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Blut in die Spritze gelangt.

17. Stauschlauch lösen!
18. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
19. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie eine neue Spritze! Zuvor das Pulver wie oben beschrieben auflösen.
20. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupper ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie Helixate NexGen 500 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Helixate NexGen zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit Helixate NexGen erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Helixate NexGen 500 I.E. angewendet haben, als Sie sollten
Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Helixate NexGen 500 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 500 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 500 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von Helixate NexGen ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Helixate NexGen den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz

- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Helixate NexGen 500 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Helixate NexGen 500 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie Helixate NexGen 500 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Helixate NexGen 500 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung Helixate NexGen 500 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 ΛΤΔ
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Helixate NexGen 1000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 1000 I.E. beachten?
3. Wie ist Helixate NexGen 1000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Helixate NexGen 1000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Helixate NexGen 1000 I.E. und wofür wird es angewendet?

Helixate NexGen 1000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Helixate NexGen wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Eine Durchstechflasche enthält trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen sowie Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 1000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit der entsprechenden Lösungsmittelmenge (Wasser für Injektionszwecke) enthält 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung 400 I.E. Octocog alfa.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 1000 I.E. beachten?

Helixate NexGen 1000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Helixate NexGen 1000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Helixate NexGen 1000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von Helixate NexGen einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von Helixate NexGen 1000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von Helixate NexGen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

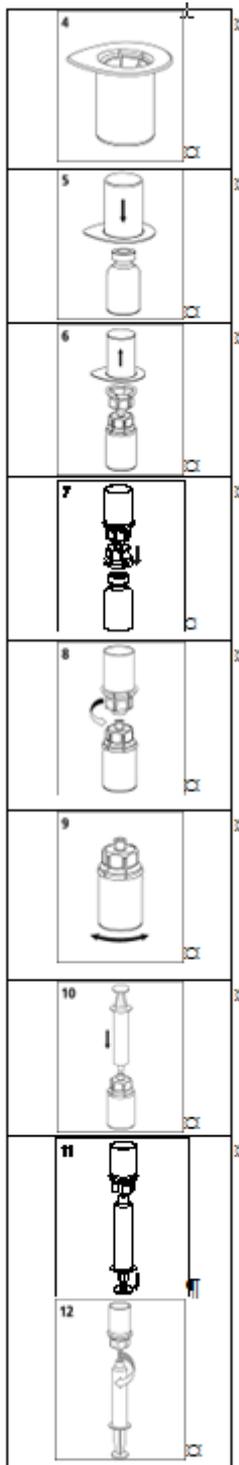
Helixate NexGen 1000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Helixate NexGen 1000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur das mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferte Behandlungssset. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die beiden ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37 °C).
3. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.
4. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen. **Nicht** den Mix2Vial aus der Blisterpackung herausnehmen.
5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Greifen Sie das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche.
6. Vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem Sie sie am Rand festhalten und **senkrecht** nach oben abziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird.
7. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Produktflasche drücken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
8. Mit der einen Hand die Seite des Mix2Vial Set mit der Produktflasche und mit der anderen Hand die Seite mit der Lösungsmittelflasche fassen und das Set sorgfältig in 2 Teile auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vial Adapter.
9. Die Produktflasche mit aufgesetztem transparentem Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
10. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer-Lock Anschluss des Mix2Vial verbinden. Luft in die Produktflasche injizieren.
11. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.
12. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder festhalten (dabei den Spritzenstempel **in seiner Position halten**) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter abdrehen. Den Stempel bei aufrechter Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.
13. Legen Sie einen Stauschlauch an.
14. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
15. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
16. Nachdem Blut bis an das offene Ende des Venenpunktions-Bestecks gelaufen ist, die Spritze mit der Lösung aufstecken. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Blut in die Spritze gelangt.

17. Stauschlauch lösen!
18. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
19. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie eine neue Spritze! Zuvor das Pulver wie oben beschrieben auflösen.
20. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupper ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie Helixate NexGen 1000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Helixate NexGen zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit Helixate NexGen erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Helixate NexGen 1000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten
Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Helixate NexGen 1000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 1000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 1000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von Helixate NexGen ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Helixate NexGen den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz

- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Helixate NexGen 1000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Helixate NexGen 1000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie Helixate NexGen 1000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Helixate NexGen 1000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung Helixate NexGen 1000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 ΛΤΔ
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Helixate NexGen 2000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 2000 I.E. beachten?
3. Wie ist Helixate NexGen 2000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Helixate NexGen 2000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Helixate NexGen 2000 I.E. und wofür wird es angewendet?

Helixate NexGen 2000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Helixate NexGen wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Eine Durchstechflasche enthält trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen sowie Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 2000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit der entsprechenden Lösungsmittelmenge (Wasser für Injektionszwecke) enthält 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung 400 I.E. Octocog alfa.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 2000 I.E. beachten?

Helixate NexGen 2000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Helixate NexGen 2000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Helixate NexGen 2000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von Helixate NexGen einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von Helixate NexGen 2000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von Helixate NexGen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

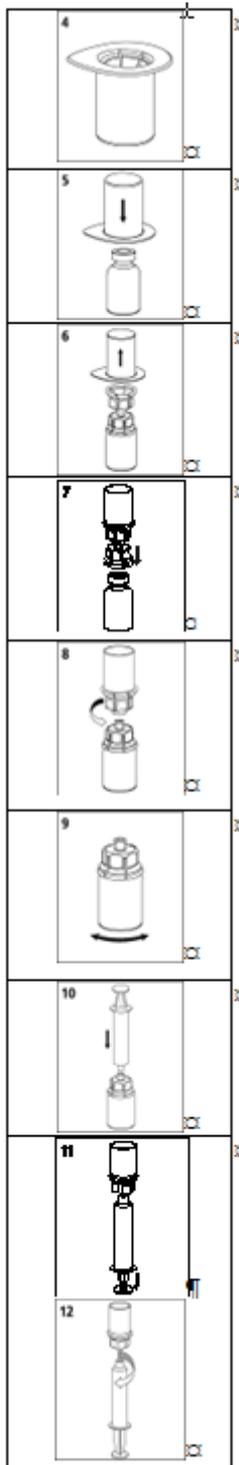
Helixate NexGen 2000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Helixate NexGen 2000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur das mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferte Behandlungssset. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die beiden ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37 °C).
3. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.
4. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen. **Nicht** den Mix2Vial aus der Blisterpackung herausnehmen.
5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Greifen Sie das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche.
6. Vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem Sie sie am Rand festhalten und **senkrecht** nach oben abziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird.
7. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Produktflasche drücken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
8. Mit der einen Hand die Seite des Mix2Vial Set mit der Produktflasche und mit der anderen Hand die Seite mit der Lösungsmittelflasche fassen und das Set sorgfältig in 2 Teile auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vial Adapter.
9. Die Produktflasche mit aufgesetztem transparentem Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
10. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer-Lock Anschluss des Mix2Vial verbinden. Luft in die Produktflasche injizieren.
11. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.
12. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder festhalten (dabei den Spritzenstempel **in seiner Position halten**) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter abdrehen. Den Stempel bei aufrechter Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.
13. Legen Sie einen Stauschlauch an.
14. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
15. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
16. Nachdem Blut bis an das offene Ende des Venenpunktions-Bestecks gelaufen ist, die Spritze mit der Lösung aufstecken. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Blut in die Spritze gelangt.

17. Stauschlauch lösen!
18. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
19. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie eine neue Spritze! Zuvor das Pulver wie oben beschrieben auflösen.
20. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupper ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie Helixate NexGen 2000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Helixate NexGen zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit Helixate NexGen erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Helixate NexGen 2000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten
Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Helixate NexGen 2000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 2000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 2000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von Helixate NexGen ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Helixate NexGen den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz

- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Helixate NexGen 2000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Helixate NexGen 2000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie Helixate NexGen 2000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Helixate NexGen 2000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung Helixate NexGen 2000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 ΛΤΔ
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Helixate NexGen 3000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 3000 I.E. beachten?
3. Wie ist Helixate NexGen 3000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Helixate NexGen 3000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Helixate NexGen 3000 I.E. und wofür wird es angewendet?

Helixate NexGen 3000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Helixate NexGen wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Eine Durchstechflasche enthält trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen sowie Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 3000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit der entsprechenden Lösungsmittelmenge (Wasser für Injektionszwecke) enthält 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung 600 I.E. Octocog alfa.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen 3000 I.E. beachten?

Helixate NexGen 3000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Helixate NexGen 3000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Helixate NexGen 3000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von Helixate NexGen einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von Helixate NexGen 3000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von Helixate NexGen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

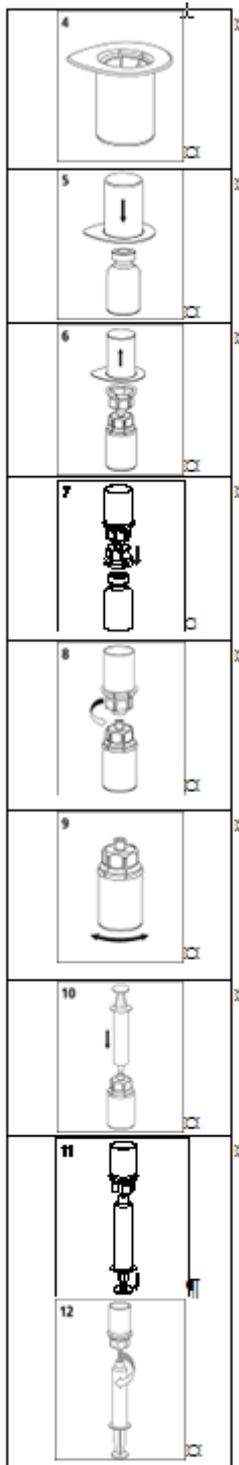
Helixate NexGen 3000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Helixate NexGen 3000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur das mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferte Behandlungssset. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die beiden ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37 °C).
3. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.
4. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen. **Nicht** den Mix2Vial aus der Blisterpackung herausnehmen.
5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Greifen Sie das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche.
6. Vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem Sie sie am Rand festhalten und **senkrecht** nach oben abziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird.
7. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapterendes **geradewegs herunter** durch den Stopfen der Produktflasche drücken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
8. Mit der einen Hand die Seite des Mix2Vial Set mit der Produktflasche und mit der anderen Hand die Seite mit der Lösungsmittelflasche fassen und das Set sorgfältig in 2 Teile auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vial Adapter.
9. Die Produktflasche mit aufgesetztem transparentem Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
10. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer-Lock Anschluss des Mix2Vial verbinden. Luft in die Produktflasche injizieren.
11. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.
12. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder festhalten (dabei den Spritzenstempel **in seiner Position halten**) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter abdrehen. Den Stempel bei aufrechter Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.
13. Legen Sie einen Stauschlauch an.
14. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
15. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
16. Nachdem Blut bis an das offene Ende des Venenpunktions-Bestecks gelaufen ist, die Spritze mit der Lösung aufstecken. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Blut in die Spritze gelangt.

17. Stauschlauch lösen!
18. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
19. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie eine neue Spritze! Zuvor das Pulver wie oben beschrieben auflösen.
20. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupper ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie Helixate NexGen 3000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Helixate NexGen zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit Helixate NexGen erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Helixate NexGen 3000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten
Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Helixate NexGen 3000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 3000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen 3000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von Helixate NexGen ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Helixate NexGen den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz

- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Helixate NexGen 3000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Helixate NexGen 3000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie Helixate NexGen 3000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Helixate NexGen 3000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung Helixate NexGen 3000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 ΛΤΔ

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.