

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

### **2.1 Γενική περιγραφή**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κρικητού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

### **2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

Ένα ml Helixate NexGen 250 IU περιέχει περίπου 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του Helixate NexGen είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

### **Δοσολογία**

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή τη ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### **Θεραπεία κατ' επίκληση**

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

I.      Απαιτούμενες IU = βάρους σώματος (kg) × επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) × 0,5

II.     Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) =  $\frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

| Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης                                                                                      | Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl) | Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αιμορραγία</b><br><br>Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.                             | 20 - 40                                        | Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.                                                        | 30 - 60                                        | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα). | 60 - 100                                       | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Χειρουργική επέμβαση</b><br><br><i>Ήσσονος σημασίας</i><br>συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.                              | 30 - 60                                        | Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Μείζονος σημασίας</i>                                                                                                             | 80 - 100<br>(προ και μετα-χειρουργικά)         | α) Με εγχύσεις εφόδου.<br>Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl).<br>β) Με συνεχή έγχυση.<br>Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες. |

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίστηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάρρωσης.

#### Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5ml/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε ml/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/ml).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχειδειχθεί χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το Helixate NexGen περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

#### Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία Α, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU Helixate NexGen ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Helixate NexGen σε παιδιά όλων των ηλικιών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

#### Ασθενείς με αναστολές

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολών του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά ml, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικώς αποτελεσματική θεραπεία με Helixate NexGen. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Helixate NexGen θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2ml/min).

#### Συνεχής έγχυση

Το Helixate NexGen μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3ml/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του ml/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/ml).

Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

|                    | Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα | Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg | Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg ml/h                                           |
|--------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Κάθαρση: 3 ml/h/kg |                                             |                        | Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII<br>100IU/ml 200IU/ml 400IU/ml |
|                    | 100% (1 IU/ml)                              | 3,0                    | 2,25 1,125 0,56                                                               |
|                    | 60% (0,6 IU/ml)                             | 1,8                    | 1,35 0,68 0,34                                                                |
|                    | 40% (0,4 IU/ml)                             | 1,2                    | 0,9 0,45 0,225                                                                |

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυσμένη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής

εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρικήτου.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Helixate NexGen. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρικήτων και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιζίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας. Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

#### Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) κατά του παράγοντα VIII είναι γνωστή επιπλοκή στη θεραπεία ατόμων με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως IgG ανοσοσφαιρίνες κατευθυνόμενες εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII, οι οποίες προσδιορίζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda Units (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο προσδιορισμό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με την έκθεση στον παράγοντα VIII και σε γενετικούς παράγοντες, ανάμεσα σε άλλους, και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης. Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 μέρες έκθεσης.

Περιπτώσεις εμφάνισης αναστολέων (χαμηλού τίτλου) έχουν παρατηρηθεί μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε κάποιο άλλο σε προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς με πάνω από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων. Συνεπώς, συνιστάται ο προσεκτικός έλεγχος όλων των ασθενών για την εμφάνιση αναστολέα μετά από οποιαδήποτε εναλλαγή προϊόντος.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύονται με προϊόντα παράγοντα πήξης VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων, με κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII στο πλάσμα, ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διενεργηθούν εξετάσεις για την παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η διαχείριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται υπό την καθοδήγηση γιατρών με εμπειρία στη φροντίδα της αιμορροφιλίας και στους αναστολείς παράγοντα VIII.

#### Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

#### Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

#### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

### Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται Helixate NexGen σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του Helixate NexGen με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το Helixate NexGen.

### Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του Helixate NexGen κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το Helixate NexGen θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Helixate NexGen δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Ασθενείς με αιμορροφιλία Α μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) κατά του παράγοντα VIII. Η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).



Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές: ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA  | Συχνότητα                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |                           |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                 | Πολύ συχνές                                                              | *Συχνές                                                                              | *Όχι συχνές                                                                                                                        | *Σπάνιες                                                                                                                                  | Πολύ σπάνιες / μη γνωστές |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> | Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (αναφέρθηκε σε PUPs και σε MTPs)* |                                                                                      | **Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (**αναφέρθηκε σε PTPs σε κλινικές μελέτες και μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος)* |                                                                                                                                           |                           |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>    |                                                                          | Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης                                                     |                                                                                                                                    | Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)                                                                                 |                           |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                 |                                                                          | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα) |                                                                                                                                    | Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναυτίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης) |                           |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                       |                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           | Δυσγευσία                 |

PUPs = ασθενείς που δεν τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

PTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

MTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί ελάχιστη θεραπεία

\* βλ. παρακάτω παράγραφο

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ανάπτυξη αναστολέων

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί και που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PUPs / PTPs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε 37 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστη θεραπεία (οριζόμενοι ως έχοντες εκτεθεί σε  $\leq 4$  ημέρες έκθεσης) με υπολειπόμενο FVIII:C  $< 2$  IU/dl. Πέντε από τους 37 (14%) ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 4 από τους 23 (17%) ελάχιστα θεραπευόμενους

ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Helixate NexGen ανέπτυξαν αναστολές εντός 20 ημερών έκθεσης. Συνολικά, 9 από τους 60 (15%) ανέπτυξαν αναστολές. Ένας ασθενής χάθηκε κατά την παρακολούθηση και ένας ασθενής ανέπτυξε χαμηλής ισχύος αναστολέα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μελέτη.

Σε μία μελέτη παρατήρησης, η επίπτωση της ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α ήταν 64/183 (37,7%) με το Helixate NexGen (παρακολουθήθηκαν για έως και 75 ημέρες έκθεσης).

Σε κλινικές μελέτες με 73 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (οριζόμενοι ως ασθενείς με  $\geq 100$  ημέρες έκθεσης) και παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια, δεν παρατηρήθηκαν αναστολές εκ νέου.

Σε εκτεταμένες μετεγκριτικές μελέτες παρατήρησης με Helixate NexGen, στις οποίες περιελήφθησαν πάνω από 1000 ασθενείς, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: Λιγότερο από 0,2% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ανέπτυξαν εκ νέου αναστολές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολέων.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

#### Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vWF στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία Α είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι

παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση Helixate NexGen είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

#### Συνεχής έγχυση

Έχει δειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία Α, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το Helixate NexGen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

#### Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μη εμπορική κλινική μελέτη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το Helixate NexGen ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* αναρρώσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το Helixate NexGen. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

#### Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση Helixate NexGen, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διφασική εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το Helixate NexGen στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0 - 48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 ml/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 ml/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 ml/h/kg (εύρος 1,6-4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το Helixate NexGen σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.

Δε διενεργήθηκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του Helixate NexGen, μιας και καμία μεταλλαξιογόνος δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του Helixate NexGen *in-vitro* ή *in vivo*.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Glycine

Sodium chloride

Calcium chloride

Histidine

Polysorbate 80

Sucrose

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια απορρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Κάθε συσκευασία Helixate NexGen περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (φιαλίδιο 10 ml από διαυγές γυαλί τύπου I, με πώμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- ένα φιαλίδιο με διαλύτη (φιαλίδιο 6 ml από διαυγές γυαλί τύπου I με πώμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- πρόσθετη συσκευασία με:
  - 1 συσκευή ανασύστασης με φίλτρο 20/20
  - 1 συσκευή φλεβοκέντησης
  - 1 πλαστική σύριγγα των 5 ml μιας χρήσης
  - 2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Helixate NexGen.

Η κόνις Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 ml ενέσιμου ύδατος) χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη αποστειρωμένη συσκευή ανασύστασης με φίλτρο, Mix2Vial. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολρότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μεταφέρεται μέσω της συσκευής ανασύστασης με φίλτρο Mix2Vial σε μια στείρα σύριγγα μιας χρήσης (και τα δύο παρέχονται). Το Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

### **2.1 Γενική περιγραφή**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κρικητού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

### **2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

Ένα ml Helixate NexGen 500 IU περιέχει περίπου 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του Helixate NexGen είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

### **Δοσολογία**

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή τη ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### **Θεραπεία κατ' επίκληση**

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

I.      Απαιτούμενες IU =  $\text{βάρους σώματος (kg)} \times \text{επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (\% \text{ της φυσιολογικής τιμής})} \times 0,5$

II.     Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) =  $\frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).



Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

| Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης                                                                                      | Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl) | Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αιμορραγία</b><br><br>Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.                             | 20 - 40                                        | Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.                                                        | 30 - 60                                        | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα). | 60 - 100                                       | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Χειρουργική επέμβαση</b><br><br><i>Ήσσονος σημασίας</i><br>συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.                              | 30 - 60                                        | Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Μείζονος σημασίας</i>                                                                                                             | 80 - 100<br>(προ και μετα-χειρουργικά)         | α) Με εγχύσεις εφόδου.<br>Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl).<br>β) Με συνεχή έγχυση.<br>Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες. |

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίστηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάρρωσης.

#### Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5ml/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε ml/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/ml).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχειδειχθεί χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το Helixate NexGen περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

#### Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU Helixate NexGen ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Helixate NexGen σε παιδιά όλων των ηλικιών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

#### Ασθενείς με αναστολές

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολών του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά ml, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικώς αποτελεσματική θεραπεία με Helixate NexGen. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Helixate NexGen θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2ml/min).

#### Συνεχής έγχυση

Το Helixate NexGen μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3ml/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του ml/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/ml).

Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

|                    | Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα | Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg | Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg ml/h                                           |
|--------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Κάθαρση: 3 ml/h/kg |                                             |                        | Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII<br>100IU/ml 200IU/ml 400IU/ml |
|                    | 100% (1 IU/ml)                              | 3,0                    | 2,25 1,125 0,56                                                               |
|                    | 60% (0,6 IU/ml)                             | 1,8                    | 1,35 0,68 0,34                                                                |
|                    | 40% (0,4 IU/ml)                             | 1,2                    | 0,9 0,45 0,225                                                                |

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυνόμενη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής

εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρικήτου.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Helixate NexGen. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρικήτων και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιζίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας. Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

#### Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) κατά του παράγοντα VIII είναι γνωστή επιπλοκή στη θεραπεία ατόμων με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως IgG ανοσοσφαιρίνες κατευθυνόμενες εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII, οι οποίες προσδιορίζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda Units (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο προσδιορισμό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με την έκθεση στον παράγοντα VIII και σε γενετικούς παράγοντες, ανάμεσα σε άλλους, και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης. Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 μέρες έκθεσης.

Περιπτώσεις εμφάνισης αναστολέων (χαμηλού τίτλου) έχουν παρατηρηθεί μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε κάποιο άλλο σε προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς με πάνω από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων. Συνεπώς, συνιστάται ο προσεκτικός έλεγχος όλων των ασθενών για την εμφάνιση αναστολέα μετά από οποιαδήποτε εναλλαγή προϊόντος.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύονται με προϊόντα παράγοντα πήξης VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων, με κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII στο πλάσμα, ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διενεργηθούν εξετάσεις για την παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η διαχείριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται υπό την καθοδήγηση γιατρών με εμπειρία στη φροντίδα της αιμορροφιλίας και στους αναστολείς παράγοντα VIII.

#### Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

#### Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

#### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

#### Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται Helixate NexGen σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του Helixate NexGen με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το Helixate NexGen.

#### Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του Helixate NexGen κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το Helixate NexGen θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Helixate NexGen δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Ασθενείς με αιμορροφιλία Α μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) κατά του παράγοντα VIII. Η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές: ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Συχνότητα                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |                           |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                | Πολύ συχνές                                                              | *Συχνές                                                                              | *Όχι συχνές                                                                                                                        | *Σπάνιες                                                                                                                                  | Πολύ σπάνιες / μη γνωστές |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος       | Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (αναφέρθηκε σε PUPs και σε MTPs)* |                                                                                      | **Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (**αναφέρθηκε σε PTPs σε κλινικές μελέτες και μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος)* |                                                                                                                                           |                           |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης          |                                                                          | Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης                                                     |                                                                                                                                    | Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)                                                                                 |                           |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                       |                                                                          | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα) |                                                                                                                                    | Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναυτίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης) |                           |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                             |                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           | Δυσγευσία                 |

PUPs = ασθενείς που δεν τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

PTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

MTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί ελάχιστη θεραπεία

\* βλ. παρακάτω παράγραφο

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ανάπτυξη αναστολέων

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί και που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PUPs / PTPs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε 37 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστη θεραπεία (οριζόμενοι ως έχοντες εκτεθεί σε  $\leq 4$  ημέρες έκθεσης) με υπολειπόμενο FVIII:C  $< 2$  IU/dl. Πέντε από τους 37 (14%) ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 4 από τους 23 (17%) ελάχιστα θεραπευόμενους

ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Helixate NexGen ανέπτυξαν αναστολές εντός 20 ημερών έκθεσης. Συνολικά, 9 από τους 60 (15%) ανέπτυξαν αναστολές. Ένας ασθενής χάθηκε κατά την παρακολούθηση και ένας ασθενής ανέπτυξε χαμηλής ισχύος αναστολέα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μελέτη.

Σε μία μελέτη παρατήρησης, η επίπτωση της ανάπτυξης αναστολών σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α ήταν 64/183 (37,7%) με το Helixate NexGen (παρακολουθήθηκαν για έως και 75 ημέρες έκθεσης).

Σε κλινικές μελέτες με 73 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (οριζόμενοι ως ασθενείς με  $\geq 100$  ημέρες έκθεσης) και παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια, δεν παρατηρήθηκαν αναστολές εκ νέου.

Σε εκτεταμένες μετεγκριτικές μελέτες παρατήρησης με Helixate NexGen, στις οποίες περιελήφθησαν πάνω από 1000 ασθενείς, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: Λιγότερο από 0,2% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ανέπτυξαν εκ νέου αναστολές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντισταμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

#### Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vWF στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία Α είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι

παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση Helixate NexGen είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

#### Συνεχής έγχυση

Έχειδειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία Α, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το Helixate NexGen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

#### Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκευάσμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μη εμπορική κλινική μελέτη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το Helixate NexGen ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* αναρρώσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το Helixate NexGen. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

#### Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση Helixate NexGen, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διφασική εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το Helixate NexGen στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0 - 48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 ml/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 ml/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 ml/h/kg (εύρος 1,6-4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το Helixate NexGen σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.



Δε διενεργήθηκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του Helixate NexGen, μιας και καμία μεταλλαξιογόνος δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του Helixate NexGen *in-vitro* ή *in vivo*.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Glycine

Sodium chloride

Calcium chloride

Histidine

Polysorbate 80

Sucrose

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια απορρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Κάθε συσκευασία Helixate NexGen περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (φιαλίδιο 10 ml από διαυγές γυαλί τύπου I, με πώμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- ένα φιαλίδιο με διαλύτη (φιαλίδιο 6 ml από διαυγές γυαλί τύπου I με πώμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- πρόσθετη συσκευασία με:
  - 1 συσκευή ανασύστασης με φίλτρο 20/20
  - 1 συσκευή φλεβοκέντησης
  - 1 πλαστική σύριγγα των 5 ml μιας χρήσης
  - 2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Helixate NexGen.

Η κόνις Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 ml ενέσιμου ύδατος) χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη αποστειρωμένη συσκευή ανασύστασης με φίλτρο, Mix2Vial. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μεταφέρεται μέσω της συσκευής ανασύστασης με φίλτρο Mix2Vial σε μια στείρα σύριγγα μιας χρήσης (και τα δύο παρέχονται). Το Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

### **2.1 Γενική περιγραφή**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κρικητού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

### **2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

Ένα ml Helixate NexGen 1000 IU περιέχει περίπου 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του Helixate NexGen είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

### **Δοσολογία**

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή τη ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### **Θεραπεία κατ' επίκληση**

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

- I.      Απαιτούμενες IU = βάρους σώματος (kg) × επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) × 0,5
- II.     Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) =  $\frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

| Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης                                                                                      | Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl) | Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αιμορραγία</b><br><br>Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.                             | 20 - 40                                        | Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.                                                        | 30 - 60                                        | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα). | 60 - 100                                       | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Χειρουργική επέμβαση</b><br><br><i>Ήσσονος σημασίας</i><br>συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.                              | 30 - 60                                        | Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Μείζονος σημασίας</i>                                                                                                             | 80 - 100<br>(προ και μετα-χειρουργικά)         | α) Με εγχύσεις εφόδου.<br>Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl).<br>β) Με συνεχή έγχυση.<br>Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες. |

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίστηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάρρωσης.

#### Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5ml/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε ml/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/ml).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχειδειχθεί χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το Helixate NexGen περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

#### Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία Α, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU Helixate NexGen ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Helixate NexGen σε παιδιά όλων των ηλικιών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

#### Ασθενείς με αναστολές

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολών του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά ml, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικώς αποτελεσματική θεραπεία με Helixate NexGen. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Helixate NexGen θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2ml/min).

#### Συνεχής έγχυση

Το Helixate NexGen μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3ml/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του ml/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/ml).

Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

|                    | Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα | Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg | Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg ml/h                                           |
|--------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Κάθαρση: 3 ml/h/kg |                                             |                        | Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII<br>100IU/ml 200IU/ml 400IU/ml |
|                    | 100% (1 IU/ml)                              | 3,0                    | 2,25 1,125 0,56                                                               |
|                    | 60% (0,6 IU/ml)                             | 1,8                    | 1,35 0,68 0,34                                                                |
|                    | 40% (0,4 IU/ml)                             | 1,2                    | 0,9 0,45 0,225                                                                |

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυνόμενη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής

εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρινητού.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Helixate NexGen. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρινητών και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.



Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιζίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας. Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

#### Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) κατά του παράγοντα VIII είναι γνωστή επιπλοκή στη θεραπεία ατόμων με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως IgG ανοσοσφαιρίνες κατευθυνόμενες εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII, οι οποίες προσδιορίζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda Units (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο προσδιορισμό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με την έκθεση στον παράγοντα VIII και σε γενετικούς παράγοντες, ανάμεσα σε άλλους, και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης. Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 μέρες έκθεσης.

Περιπτώσεις εμφάνισης αναστολέων (χαμηλού τίτλου) έχουν παρατηρηθεί μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε κάποιο άλλο σε προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς με πάνω από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων. Συνεπώς, συνιστάται ο προσεκτικός έλεγχος όλων των ασθενών για την εμφάνιση αναστολέα μετά από οποιαδήποτε εναλλαγή προϊόντος.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύονται με προϊόντα παράγοντα πήξης VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων, με κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII στο πλάσμα, ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διενεργηθούν εξετάσεις για την παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η διαχείριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται υπό την καθοδήγηση γιατρών με εμπειρία στη φροντίδα της αιμορροφιλίας και στους αναστολείς παράγοντα VIII.

#### Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

#### Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

#### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

#### Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται Helixate NexGen σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του Helixate NexGen με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το Helixate NexGen.

#### Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του Helixate NexGen κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το Helixate NexGen θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Helixate NexGen δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαίσθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Ασθενείς με αιμορροφιλία Α μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) κατά του παράγοντα VIII. Η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές: ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA  | Συχνότητα                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |                           |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                 | Πολύ συχνές                                                              | *Συχνές                                                                              | *Όχι συχνές                                                                                                                        | *Σπάνιες                                                                                                                                  | Πολύ σπάνιες / μη γνωστές |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> | Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (αναφέρθηκε σε PUPs και σε MTPs)* |                                                                                      | **Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (**αναφέρθηκε σε PTPs σε κλινικές μελέτες και μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος)* |                                                                                                                                           |                           |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>    |                                                                          | Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης                                                     |                                                                                                                                    | Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)                                                                                 |                           |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                 |                                                                          | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα) |                                                                                                                                    | Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναυτίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης) |                           |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                       |                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           | Δυσγευσία                 |

PUPs = ασθενείς που δεν τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

PTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

MTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί ελάχιστη θεραπεία

\* βλ. παρακάτω παράγραφο

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ανάπτυξη αναστολέων

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί και που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PUPs / PTPs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε 37 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστη θεραπεία (οριζόμενοι ως έχοντες εκτεθεί σε  $\leq 4$  ημέρες έκθεσης) με υπολειπόμενο FVIII:C  $< 2$  IU/dl. Πέντε από τους 37 (14%) ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 4 από τους 23 (17%) ελάχιστα θεραπευόμενους

ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Helixate NexGen ανέπτυξαν αναστολές εντός 20 ημερών έκθεσης. Συνολικά, 9 από τους 60 (15%) ανέπτυξαν αναστολές. Ένας ασθενής χάθηκε κατά την παρακολούθηση και ένας ασθενής ανέπτυξε χαμηλής ισχύος αναστολέα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μελέτη.

Σε μία μελέτη παρατήρησης, η επίπτωση της ανάπτυξης αναστολών σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α ήταν 64/183 (37,7%) με το Helixate NexGen (παρακολουθήθηκαν για έως και 75 ημέρες έκθεσης).

Σε κλινικές μελέτες με 73 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (οριζόμενοι ως ασθενείς με  $\geq 100$  ημέρες έκθεσης) και παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια, δεν παρατηρήθηκαν αναστολές εκ νέου.

Σε εκτεταμένες μετεγκριτικές μελέτες παρατήρησης με Helixate NexGen, στις οποίες περιελήφθησαν πάνω από 1000 ασθενείς, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: Λιγότερο από 0,2% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ανέπτυξαν εκ νέου αναστολές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

#### Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vWF στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία Α είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι

παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση Helixate NexGen είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

#### Συνεχής έγχυση

Έχει δειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία Α, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το Helixate NexGen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

#### Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μη εμπορική κλινική μελέτη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το Helixate NexGen ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* αναρρώσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το Helixate NexGen. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

#### Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση Helixate NexGen, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διφασική εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το Helixate NexGen στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0 - 48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 ml/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 ml/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 ml/h/kg (εύρος 1,6-4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το Helixate NexGen σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.

Δε διενεργήθηκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του Helixate NexGen, μιας και καμία μεταλλαξιογόνος δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του Helixate NexGen *in-vitro* ή *in vivo*.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Glycine  
Sodium chloride  
Calcium chloride  
Histidine  
Polysorbate 80  
Sucrose

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια απορρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Κάθε συσκευασία Helixate NexGen περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (φιαλίδιο 10 ml από διαυγές γυαλί τύπου I, με πώμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- ένα φιαλίδιο με διαλύτη (φιαλίδιο 6 ml από διαυγές γυαλί τύπου I με πώμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- πρόσθετη συσκευασία με:
  - 1 συσκευή ανασύστασης με φίλτρο 20/20
  - 1 συσκευή φλεβοκέντησης
  - 1 πλαστική σύριγγα των 5 ml μιας χρήσης
  - 2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Helixate NexGen.

Η κόνις Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 ml ενέσιμου ύδατος) χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη αποστειρωμένη συσκευή ανασύστασης με φίλτρο, Mix2Vial. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μεταφέρεται μέσω της συσκευής ανασύστασης με φίλτρο Mix2Vial σε μια στείρα σύριγγα μιας χρήσης (και τα δύο παρέχονται). Το Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

### **2.1 Γενική περιγραφή**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κρικητού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

### **2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

Ένα ml Helixate NexGen 2000 IU περιέχει περίπου 400 IU (2000 IU / 5,0 ml) ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του Helixate NexGen είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

### **Δοσολογία**

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή τη ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### **Θεραπεία κατ' επίκληση**

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

- I.     Απαιτούμενες IU = βάρους σώματος (kg) × επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) × 0,5
- II.    Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) =  $\frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

| Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης                                                                                      | Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl) | Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αιμορραγία</b><br><br>Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.                             | 20 - 40                                        | Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.                                                        | 30 - 60                                        | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα). | 60 - 100                                       | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Χειρουργική επέμβαση</b><br><br><i>Ήσσονος σημασίας</i><br>συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.                              | 30 - 60                                        | Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Μείζονος σημασίας</i>                                                                                                             | 80 - 100<br>(προ και μετα-χειρουργικά)         | α) Με εγχύσεις εφόδου.<br>Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl).<br>β) Με συνεχή έγχυση.<br>Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες. |

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίστηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάρρωσης.

#### Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5ml/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε ml/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/ml).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχειδειχθεί χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το Helixate NexGen περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

#### Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU Helixate NexGen ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Helixate NexGen σε παιδιά όλων των ηλικιών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

#### Ασθενείς με αναστολείς

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά ml, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικώς αποτελεσματική θεραπεία με Helixate NexGen. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Helixate NexGen θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2ml/min).

#### Συνεχής έγχυση

Το Helixate NexGen μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3ml/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του ml/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/ml).

Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

|                    | Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα | Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg | Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg ml/h                                           |
|--------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Κάθαρση: 3 ml/h/kg |                                             |                        | Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII<br>100IU/ml 200IU/ml 400IU/ml |
|                    | 100% (1 IU/ml)                              | 3,0                    | 2,25 1,125 0,56                                                               |
|                    | 60% (0,6 IU/ml)                             | 1,8                    | 1,35 0,68 0,34                                                                |
|                    | 40% (0,4 IU/ml)                             | 1,2                    | 0,9 0,45 0,225                                                                |

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυσμένη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής

εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρικήτου.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Helixate NexGen. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρικήτων και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιζίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας. Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

#### Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) κατά του παράγοντα VIII είναι γνωστή επιπλοκή στη θεραπεία ατόμων με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως IgG ανοσοσφαιρίνες κατευθυνόμενες εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII, οι οποίες προσδιορίζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda Units (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο προσδιορισμό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με την έκθεση στον παράγοντα VIII και σε γενετικούς παράγοντες, ανάμεσα σε άλλους, και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης. Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 μέρες έκθεσης.

Περιπτώσεις εμφάνισης αναστολέων (χαμηλού τίτλου) έχουν παρατηρηθεί μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε κάποιο άλλο σε προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς με πάνω από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων. Συνεπώς, συνιστάται ο προσεκτικός έλεγχος όλων των ασθενών για την εμφάνιση αναστολέα μετά από οποιαδήποτε εναλλαγή προϊόντος.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύονται με προϊόντα παράγοντα πήξης VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων, με κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII στο πλάσμα, ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διενεργηθούν εξετάσεις για την παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η διαχείριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται υπό την καθοδήγηση γιατρών με εμπειρία στη φροντίδα της αιμορροφιλίας και στους αναστολείς παράγοντα VIII.

#### Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

#### Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

#### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

#### Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται Helixate NexGen σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του Helixate NexGen με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το Helixate NexGen.

#### Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του Helixate NexGen κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το Helixate NexGen θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Helixate NexGen δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Ασθενείς με αιμορροφιλία Α μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) κατά του παράγοντα VIII. Η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές: ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Συχνότητα                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |                           |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                | Πολύ συχνές                                                              | *Συχνές                                                                              | *Όχι συχνές                                                                                                                        | *Σπάνιες                                                                                                                                  | Πολύ σπάνιες / μη γνωστές |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος       | Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (αναφέρθηκε σε PUPs και σε MTPs)* |                                                                                      | **Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (**αναφέρθηκε σε PTPs σε κλινικές μελέτες και μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος)* |                                                                                                                                           |                           |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης          |                                                                          | Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης                                                     |                                                                                                                                    | Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)                                                                                 |                           |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                       |                                                                          | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα) |                                                                                                                                    | Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναυτίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης) |                           |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                             |                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           | Δυσγευσία                 |

PUPs = ασθενείς που δεν τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

PTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

MTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί ελάχιστη θεραπεία

\* βλ. παρακάτω παράγραφο

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ανάπτυξη αναστολέων

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί και που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PUPs / PTPs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε 37 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστη θεραπεία (οριζόμενοι ως έχοντες εκτεθεί σε  $\leq 4$  ημέρες έκθεσης) με υπολειπόμενο FVIII:C  $< 2$  IU/dl. Πέντε από τους 37 (14%) ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 4 από τους 23 (17%) ελάχιστα θεραπευόμενους



ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Helixate NexGen ανέπτυξαν αναστολές εντός 20 ημερών έκθεσης. Συνολικά, 9 από τους 60 (15%) ανέπτυξαν αναστολές. Ένας ασθενής χάθηκε κατά την παρακολούθηση και ένας ασθενής ανέπτυξε χαμηλής ισχύος αναστολέα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μελέτη.

Σε μία μελέτη παρατήρησης, η επίπτωση της ανάπτυξης αναστολών σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α ήταν 64/183 (37,7%) με το Helixate NexGen (παρακολουθήθηκαν για έως και 75 ημέρες έκθεσης).

Σε κλινικές μελέτες με 73 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (οριζόμενοι ως ασθενείς με  $\geq 100$  ημέρες έκθεσης) και παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια, δεν παρατηρήθηκαν αναστολές εκ νέου.

Σε εκτεταμένες μετεγκριτικές μελέτες παρατήρησης με Helixate NexGen, στις οποίες περιελήφθησαν πάνω από 1000 ασθενείς, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: Λιγότερο από 0,2% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ανέπτυξαν εκ νέου αναστολές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

#### Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vWF στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία Α είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι

παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση Helixate NexGen είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

#### Συνεχής έγχυση

Έχειδειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία Α, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το Helixate NexGen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

#### Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μη εμπορική κλινική μελέτη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το Helixate NexGen ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* αναρρώσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το Helixate NexGen. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

#### Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση Helixate NexGen, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διφασική εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το Helixate NexGen στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0 - 48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 ml/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 ml/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 ml/h/kg (εύρος 1,6-4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το Helixate NexGen σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.

Δε διενεργήθηκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του Helixate NexGen, μιας και καμία μεταλλαξιογόνος δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του Helixate NexGen *in-vitro* ή *in vivo*.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Glycine

Sodium chloride

Calcium chloride

Histidine

Polysorbate 80

Sucrose

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια απορρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Κάθε συσκευασία Helixate NexGen περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (φιαλίδιο 10 ml από διαυγές γυαλί τύπου I, με πώμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- ένα φιαλίδιο με διαλύτη (φιαλίδιο 6 ml από διαυγές γυαλί τύπου I με πώμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- πρόσθετη συσκευασία με:
  - 1 συσκευή ανασύστασης με φίλτρο 20/20
  - 1 συσκευή φλεβοκέντησης
  - 1 πλαστική σύριγγα των 5 ml μιας χρήσης
  - 2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Helixate NexGen.

Η κόνις Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (5,0 ml ενέσιμου ύδατος) χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη αποστειρωμένη συσκευή ανασύστασης με φίλτρο, Mix2Vial. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολρότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μεταφέρεται μέσω της συσκευής ανασύστασης με φίλτρο Mix2Vial σε μια στείρα σύριγγα μιας χρήσης (και τα δύο παρέχονται). Το Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

### **2.1 Γενική περιγραφή**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κρικητού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

### **2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

Ένα ml Helixate NexGen 3000 IU περιέχει περίπου 600 IU (3000 IU / 5,0 ml) ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του Helixate NexGen είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

### **Δοσολογία**

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή τη ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### **Θεραπεία κατ' επίκληση**

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

I.      Απαιτούμενες IU = βάρους σώματος (kg) × επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) × 0,5

II.     Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (% της φυσιολογικής τιμής) =  $\frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

| Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης                                                                                      | Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl) | Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αιμορραγία</b><br><br>Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.                             | 20 - 40                                        | Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.                                                        | 30 - 60                                        | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα). | 60 - 100                                       | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Χειρουργική επέμβαση</b><br><br><i>Ήσσονος σημασίας</i><br>συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.                              | 30 - 60                                        | Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Μείζονος σημασίας</i>                                                                                                             | 80 - 100<br>(προ και μετα-χειρουργικά)         | α) Με εγχύσεις εφόδου.<br>Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl).<br>β) Με συνεχή έγχυση.<br>Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες. |

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από



ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίστηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάρρωσης.

#### Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5ml/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε ml/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/ml).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχειδειχθεί χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το Helixate NexGen περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

#### Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU Helixate NexGen ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Helixate NexGen σε παιδιά όλων των ηλικιών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

#### Ασθενείς με αναστολείς

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά ml, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικώς αποτελεσματική θεραπεία με Helixate NexGen. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Helixate NexGen θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2ml/min).

#### Συνεχής έγχυση

Το Helixate NexGen μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3ml/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του ml/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/ml).

Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

|                    | Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα | Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg | Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg ml/h                                           |
|--------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Κάθαρση: 3 ml/h/kg |                                             |                        | Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII<br>100IU/ml 200IU/ml 400IU/ml |
|                    | 100% (1 IU/ml)                              | 3,0                    | 2,25 1,125 0,56                                                               |
|                    | 60% (0,6 IU/ml)                             | 1,8                    | 1,35 0,68 0,34                                                                |
|                    | 40% (0,4 IU/ml)                             | 1,2                    | 0,9 0,45 0,225                                                                |

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυσμένη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής

εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρικήτου.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Helixate NexGen. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρικήτων και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιζίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας. Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

#### Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) κατά του παράγοντα VIII είναι γνωστή επιπλοκή στη θεραπεία ατόμων με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως IgG ανοσοσφαιρίνες κατευθυνόμενες εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII, οι οποίες προσδιορίζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda Units (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο προσδιορισμό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με την έκθεση στον παράγοντα VIII και σε γενετικούς παράγοντες, ανάμεσα σε άλλους, και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης. Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 μέρες έκθεσης.

Περιπτώσεις εμφάνισης αναστολέων (χαμηλού τίτλου) έχουν παρατηρηθεί μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε κάποιο άλλο σε προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς με πάνω από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων. Συνεπώς, συνιστάται ο προσεκτικός έλεγχος όλων των ασθενών για την εμφάνιση αναστολέα μετά από οποιαδήποτε εναλλαγή προϊόντος.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύονται με προϊόντα παράγοντα πήξης VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων, με κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII στο πλάσμα, ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διενεργηθούν εξετάσεις για την παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η διαχείριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται υπό την καθοδήγηση γιατρών με εμπειρία στη φροντίδα της αιμορροφιλίας και στους αναστολείς παράγοντα VIII.

#### Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

#### Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

#### Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

#### Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται Helixate NexGen σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του Helixate NexGen με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το Helixate NexGen.

#### Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του Helixate NexGen κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το Helixate NexGen θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Helixate NexGen δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Ασθενείς με αιμορροφιλία Α μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) κατά του παράγοντα VIII. Η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές: ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA | Συχνότητα                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |                           |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                | Πολύ συχνές                                                              | *Συχνές                                                                              | *Όχι συχνές                                                                                                                        | *Σπάνιες                                                                                                                                  | Πολύ σπάνιες / μη γνωστές |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος       | Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (αναφέρθηκε σε PUPs και σε MTPs)* |                                                                                      | **Σχηματισμός αναστολέα έναντι του FVIII (**αναφέρθηκε σε PTPs σε κλινικές μελέτες και μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος)* |                                                                                                                                           |                           |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης          |                                                                          | Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης                                                     |                                                                                                                                    | Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)                                                                                 |                           |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                       |                                                                          | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα) |                                                                                                                                    | Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναυτίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης) |                           |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                             |                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                           | Δυσγευσία                 |

PUPs = ασθενείς που δεν τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

PTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί προηγούμενης θεραπείας

MTPs = ασθενείς που τους είχε δοθεί ελάχιστη θεραπεία

\* βλ. παρακάτω παράγραφο

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ανάπτυξη αναστολέων

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί και που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PUPs / PTPs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε 37 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστη θεραπεία (οριζόμενοι ως έχοντες εκτεθεί σε  $\leq 4$  ημέρες έκθεσης) με υπολειπόμενο FVIII:C  $< 2$  IU/dl. Πέντε από τους 37 (14%) ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 4 από τους 23 (17%) ελάχιστα θεραπευόμενους

ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Helixate NexGen ανέπτυξαν αναστολές εντός 20 ημερών έκθεσης. Συνολικά, 9 από τους 60 (15%) ανέπτυξαν αναστολές. Ένας ασθενής χάθηκε κατά την παρακολούθηση και ένας ασθενής ανέπτυξε χαμηλής ισχύος αναστολέα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μελέτη.

Σε μία μελέτη παρατήρησης, η επίπτωση της ανάπτυξης αναστολών σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α ήταν 64/183 (37,7%) με το Helixate NexGen (παρακολουθήθηκαν για έως και 75 ημέρες έκθεσης).

Σε κλινικές μελέτες με 73 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (οριζόμενοι ως ασθενείς με  $\geq 100$  ημέρες έκθεσης) και παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια, δεν παρατηρήθηκαν αναστολές εκ νέου.

Σε εκτεταμένες μετεγκριτικές μελέτες παρατήρησης με Helixate NexGen, στις οποίες περιελήφθησαν πάνω από 1000 ασθενείς, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: Λιγότερο από 0,2% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ανέπτυξαν εκ νέου αναστολές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

#### Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vWF στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία Α είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι

παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση Helixate NexGen είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

#### Συνεχής έγχυση

Έχειδειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία Α, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το Helixate NexGen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

#### Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκευάσμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μη εμπορική κλινική μελέτη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το Helixate NexGen έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το Helixate NexGen ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* αναρρώσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το Helixate NexGen. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

#### Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση Helixate NexGen, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διφασική εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το Helixate NexGen στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0 - 48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 ml/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 ml/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 ml/h/kg (εύρος 1,6-4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το Helixate NexGen σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.

Δε διενεργήθηκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του Helixate NexGen, μιας και καμία μεταλλαξιογόνος δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του Helixate NexGen *in-vitro* ή *in vivo*.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Glycine  
Sodium chloride  
Calcium chloride  
Histidine  
Polysorbate 80  
Sucrose

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια απορρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.



## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Κάθε συσκευασία Helixate NexGen περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (φιαλίδιο 10 ml από διαυγές γυαλί τύπου I, με πώμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- ένα φιαλίδιο με διαλύτη (φιαλίδιο 6 ml από διαυγές γυαλί τύπου I με πώμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι και με σφράγισμα αλουμινίου)
- πρόσθετη συσκευασία με:
  - 1 συσκευή ανασύστασης με φίλτρο 20/20
  - 1 συσκευή φλεβοκέντησης
  - 1 πλαστική σύριγγα των 5 ml μιας χρήσης
  - 2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Helixate NexGen.

Η κόνις Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (5,0 ml ενέσιμου ύδατος) χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη αποστειρωμένη συσκευή ανασύστασης με φίλτρο, Mix2Vial. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μεταφέρεται μέσω της συσκευής ανασύστασης με φίλτρο Mix2Vial σε μια στείρα σύριγγα μιας χρήσης (και τα δύο παρέχονται). Το Helixate NexGen πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/005

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ  
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ  
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο: 250 IU octocog alfa (100 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

1 φιαλίδιο με κόνη για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο με 2,5 ml ενεσίμου ύδατος.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Helixate NexGen 250



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Helixate NexGen 250 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

250 IU octocog alfa (100 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ 2,5 ML ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο ύδωρ

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για την ανασύσταση του Helixate NexGen, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης. Χρησιμοποιήστε όλο το περιεχόμενο.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2,5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο: 500 IU octocog alfa (200 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο με 2,5 ml ενεσίμου ύδατος.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Helixate NexGen 500

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Helixate NexGen 500 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

500 IU octocog alfa (200 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ 2,5 ML ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο ύδωρ

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για την ανασύσταση του Helixate NexGen, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης. Χρησιμοποιήστε όλο το περιεχόμενο.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2,5 ml

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο: 1000 IU octocog alfa (400 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο με 2,5 ml ενεσίμου ύδατος.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Helixate NexGen 1000



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Helixate NexGen 1000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1000 IU octocog alfa (400 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ 2,5 ML ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο ύδωρ

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για την ανασύσταση του Helixate NexGen, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης. Χρησιμοποιήστε όλο το περιεχόμενο.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2,5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο: 2000 IU octocog alfa (400 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

1 φιαλίδιο με κόνη για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο με 5,0 ml ενεσίμου ύδατος.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Helixate NexGen 2000

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Helixate NexGen 2000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυσασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2000 IU octocog alfa (400 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ 5,0 ML ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο ύδωρ

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για την ανασύσταση του Helixate NexGen, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης. Χρησιμοποιήστε όλο το περιεχόμενο.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

5,0 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helixate NexGen 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο: 3000 IU octocog alfa (600 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

1 φιαλίδιο με κόνη για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο με 5,0 ml ενεσίμου ύδατος.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/144/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Helixate NexGen 3000



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Helixate NexGen 3000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

3000 IU octocog alfa (600 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ 5,0 ML ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο ύδωρ

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για την ανασύσταση του Helixate NexGen, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης. Χρησιμοποιήστε όλο το περιεχόμενο.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

5,0 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Helixate NexGen 250 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα** Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Helixate NexGen 250 IU και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 250 IU
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Helixate NexGen 250 IU και ποια είναι η χρήση του**

Το Helixate NexGen 250 IU περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το Helixate NexGen χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Το φιαλίδιο περιέχει ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπύκνωμα, καθώς και ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση των συστατικών του φιαλιδίου.

Το φιαλίδιο περιέχει 250 IU (International Units) octocog alfa. Μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 IU/ml.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρικητού.  
Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU.

## **Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το Helixate NexGen 250 IU**

- Επειδή υπάρχει μία σπάνια πιθανότητα να εμφανίσετε μια αναφυλακτική αντίδραση (μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση). Εάν αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, εάν νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αν αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε** αμέσως **τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII.
- Εάν η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως. Πιθανόν να έχετε αναπτύξει αναστολείς του Παράγοντα VIII και ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ελέγχους ώστε να το διαπιστώσει. Οι αναστολείς του Παράγοντα VIII είναι αντισώματα στο αίμα, τα οποία παρεμποδίζουν τον Παράγοντα VIII που χρησιμοποιείτε και τον κάνει λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη και τον έλεγχο της αιμορραγίας.
- Εάν έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν για τη χορήγηση του Helixate NexGen θα χρειαστείτε συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται από το γιατρό σας ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηριαιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

## **Άλλα φάρμακα και Helixate NexGen 250 IU**

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του Helixate NexGen 250 IU κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

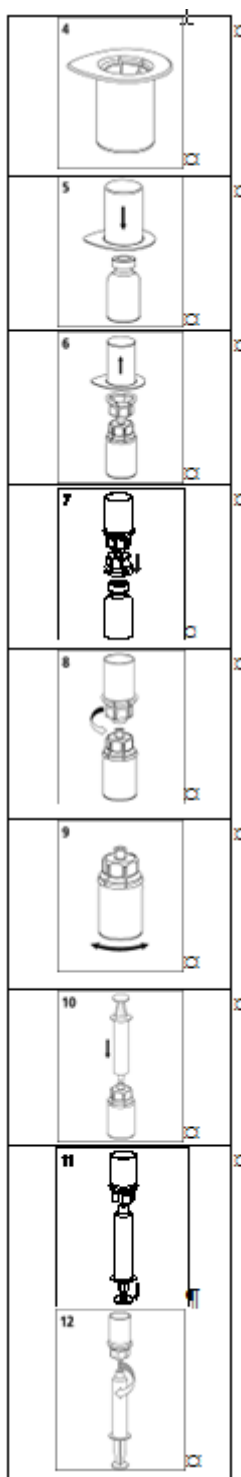
Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

## **Το Helixate NexGen 250 IU περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23mg νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU

- Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο και θα πρέπει να χορηγείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.
- Κατά την ανασύσταση και τη χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιείτε άσηπτες συνθήκες (που σημαίνει καθαριότητα και απουσία μικροβίων). Χρησιμοποιήστε μόνο τα ιατρικά βοηθήματα για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου. Εάν τα ανωτέρω παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.
- Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.
- Αυτό το φάρμακο **δε** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Να μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά. Ακολουθείστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις παρακάτω οδηγίες ως οδηγό:



1. Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.
2. Θερμάνετε και τα δύο κλειστά φιαλίδια μέσα στα χέρια σας σε μια ανεκτή θερμοκρασία (μην υπερβείτε τους 37 °C).
3. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα πώματα έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και τους έχει επιτραπεί να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας Mix2Vial.
4. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα. Μην αφαιρείτε το Mix2Vial από τη συσκευασία κυψέλης!
5. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία κυψέλης και σπρώξτε την άκρη του μπλε προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του διαλύτη.
6. Βγάλτε προσεκτικά τη συσκευασία κυψέλης από το σετ του Mix2Vial κρατώντας την περιφέρεια, και τραβώντας **κάθετα** προς τα πάνω. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει προς τα έξω μόνο τη συσκευασία κυψέλης και όχι το σετ του Mix2Vial.
7. Βάλτε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρμοσμένο σετ του Mix2Vial και σπρώξτε την μύτη του διάφανου προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης αυτόματα θα ρεύσει στο φιαλίδιο του προϊόντος.
8. Με το ένα χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του προϊόντος του σετ Mix2Vial και με το άλλο χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του διαλύτη και ξεβιδώστε προσεκτικά το σετ σε δύο κομμάτια. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με τον μπλε προσαρμοστή του Mix2Vial προσαρτημένο.
9. Αναδεύσατε ελαφρώς το φιαλίδιο του προϊόντος με τον προσαρτημένο διάφανο προσαρμογέα μέχρι να διαλυθεί πλήρως η ουσία. Μην το ταρακουνήσετε. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.
10. Τραβήξτε αέρα μέσα σε μία άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Ενώ το φιαλίδιο του προϊόντος είναι όρθιο, συνδέστε τη σύριγγα στο εξάρτημα Luer Lock του Mix2Vial. Ενέσατε αέρα μέσα στο φιαλίδιο του προϊόντος.
11. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και βάλτε το διάλυμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.
12. Τώρα που το διάλυμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το διάφανο προσαρμοστή του Mix2Vial από τη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.
13. Εφαρμόστε μία αιμοστατική ταινία.
14. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και κάντε τη διαδικασία αντισηψίας.
15. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης στην κατάλληλη θέση με τσιρότο.

16. Επιστρέψτε την εισροή αίματος πίσω στο ανοιχτό άκρο της συσκευής φλεβοκέντησης και στη συνέχεια εφαρμόστε τη σύριγγα με το διάλυμα. Βεβαιωθείτε ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα.
17. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.
18. Χορηγήσατε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεση του ασθενή, αλλά να μην είναι πιο γρήγορη από 2ml/min (μέγιστος ρυθμός χορήγησης).
19. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε καινούρια σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.
20. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με το βραχίονα παρατεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στην πληγή.

#### Θεραπεία της αιμορραγίας

Πόσο Helixate NexGen 250 IU θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το βάρος σας, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας, πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι, αν έχετε αναστολεις, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων και το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε, ώστε να αποκτήσετε τα απαραίτητα επίπεδα δραστηκότητας του παράγοντα VIII στο αίμα σας.

Αυτός/αυτή θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζει την ποσότητα αυτού του φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τις δικές σας ανάγκες. Κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ιδιαίτερα για την αρχική δόση.

#### Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 250 IU για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

#### Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

#### Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### Ασθενείς με αναστολεις

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης.

Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.



Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Ταχύτητα χορήγησης

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης των ασθενών (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2ml/min).

#### Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με Helixate NexGen 250 IU είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 250 IU από την κανονική**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 250 IU από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 250 IU**

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 250 IU**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 250 IU χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

#### **Καταγραφή**

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

#### **Γενικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

##### **Πολύ συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

### **Συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες:

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

### **Όχι συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

### **Σπάνιες:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες:

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκέφαλο, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μυρμηκίαση ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας, όταν στέκεστε)
- πυρετός

### **Μη γνωστή:**

η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- δυσγευσία

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

### **Αντισώματα (Αναστολείς)**

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ατόμων με αιμορροφιλία Α. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διενεργήσει εξετάσεις για να ελέγξει την ανάπτυξη αναστολέων.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχθών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 250 IU

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

**Μην** ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

**Μην** πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Helixate NexGen 250 IU

#### Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ, αποστειρωμένο.

### Εμφάνιση του Helixate NexGen 250 IU και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Helixate NexGen παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία του Helixate NexGen 250 IU.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**België / Belgique / Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**България**

Novimed Ltd.  
Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 241 416 442

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Bonifarm d.o.o.  
Tel. +385 1 244 69 68

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ  
Τηλ. +357-22677038

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36-28-59 10 00

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Phone: +356 2397 6333

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Imed Poland sp. z.o.o.  
Tel. +48 22 663 43 10

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

TIMED, s.r.o.  
Tel.: +421 2 482 095 11

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Helixate NexGen 500 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα** Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Helixate NexGen 500 IU και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 500 IU
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Helixate NexGen 500 IU και ποια είναι η χρήση του**

Το Helixate NexGen 500 IU περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το Helixate NexGen χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Το φιαλίδιο περιέχει ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπύκνωμα, καθώς και ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση των συστατικών του φιαλιδίου.

Το φιαλίδιο περιέχει 500 IU (International Units) octocog alfa. Μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 IU/ml.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρικητού.  
Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU.

## **Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το Helixate NexGen 500 IU**

- Επειδή υπάρχει μία σπάνια πιθανότητα να εμφανίσετε μια αναφυλακτική αντίδραση (μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση). Εάν αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, εάν νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αν αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII.
- Εάν η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως. Πιθανόν να έχετε αναπτύξει αναστολείς του Παράγοντα VIII και ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ελέγχους ώστε να το διαπιστώσει. Οι αναστολείς του Παράγοντα VIII είναι αντισώματα στο αίμα, τα οποία παρεμποδίζουν τον Παράγοντα VIII που χρησιμοποιείτε και τον κάνει λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη και τον έλεγχο της αιμορραγίας.
- Εάν έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν για τη χορήγηση του Helixate NexGen θα χρειαστείτε συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται από το γιατρό σας ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηριαιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

## **Άλλα φάρμακα και Helixate NexGen 500 IU**

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του Helixate NexGen 500 IU κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

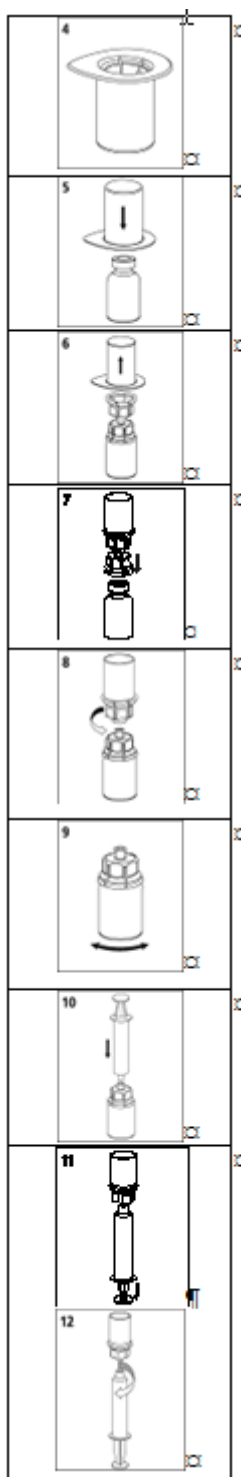
## **Το Helixate NexGen 500 IU περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23mg νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU

- Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο και θα πρέπει να χορηγείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.
- Κατά την ανασύσταση και τη χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιείτε άσηπτες συνθήκες (που σημαίνει καθαριότητα και απουσία μικροβίων). Χρησιμοποιήστε μόνο τα ιατρικά βοηθήματα για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου. Εάν τα ανωτέρω παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.
- Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.
- Αυτό το φάρμακο **δε** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Να μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά. Ακολουθείστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις παρακάτω οδηγίες ως οδηγό:





1. Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.
2. Θερμάνετε και τα δύο κλειστά φιαλίδια μέσα στα χέρια σας σε μια ανεκτή θερμοκρασία (μην υπερβείτε τους 37 °C).
3. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα πώματα έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και τους έχει επιτραπεί να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας Mix2Vial.
4. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα. Μην αφαιρείτε το Mix2Vial από τη συσκευασία κυψέλης!
5. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία κυψέλης και σπρώξτε την άκρη του μπλε προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του διαλύτη.
6. Βγάλτε προσεκτικά τη συσκευασία κυψέλης από το σετ του Mix2Vial κρατώντας την περιφέρεια, και τραβώντας **κάθετα** προς τα πάνω. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει προς τα έξω μόνο τη συσκευασία κυψέλης και όχι το σετ του Mix2Vial.
7. Βάλτε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρμοσμένο σετ του Mix2Vial και σπρώξτε την μύτη του διάφανου προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης αυτόματα θα ρεύσει στο φιαλίδιο του προϊόντος.
8. Με το ένα χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του προϊόντος του σετ Mix2Vial και με το άλλο χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του διαλύτη και ξεβιδώστε προσεκτικά το σετ σε δύο κομμάτια. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με τον μπλε προσαρμοστή του Mix2Vial προσαρτημένο.
9. Αναδεύσατε ελαφρώς το φιαλίδιο του προϊόντος με τον προσαρτημένο διάφανο προσαρμογέα μέχρι να διαλυθεί πλήρως η ουσία. Μην το ταρακουνήσετε. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.
10. Τραβήξτε αέρα μέσα σε μία άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Ενώ το φιαλίδιο του προϊόντος είναι όρθιο, συνδέστε τη σύριγγα στο εξάρτημα Luer Lock του Mix2Vial. Ενέσατε αέρα μέσα στο φιαλίδιο του προϊόντος.
11. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και βάλτε το διάλυμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.
12. Τώρα που το διάλυμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το διάφανο προσαρμοστή του Mix2Vial από τη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.
13. Εφαρμόστε μία αιμοστατική ταινία.
14. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και κάντε τη διαδικασία αντισηψίας.
15. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης στην κατάλληλη θέση με τσιρότο.

16. Επιστρέψτε την εισροή αίματος πίσω στο ανοιχτό άκρο της συσκευής φλεβοκέντησης και στη συνέχεια εφαρμόστε τη σύριγγα με το διάλυμα. Βεβαιωθείτε ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα.
17. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.
18. Χορηγήσατε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεση του ασθενή, αλλά να μην είναι πιο γρήγορη από 2ml/min (μέγιστος ρυθμός χορήγησης).
19. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε καινούρια σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.
20. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με το βραχίονα παρατεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στην πληγή.

#### Θεραπεία της αιμορραγίας

Πόσο Helixate NexGen 500 IU θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το βάρος σας, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας, πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι, αν έχετε αναστολεις, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων και το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε, ώστε να αποκτήσετε τα απαραίτητα επίπεδα δραστηκότητας του παράγοντα VIII στο αίμα σας.

Αυτός/αυτή θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζει την ποσότητα αυτού του φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τις δικές σας ανάγκες. Κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ιδιαίτερα για την αρχική δόση.

#### Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 500 IU για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

#### Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

#### Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### Ασθενείς με αναστολεις

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης.

Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Ταχύτητα χορήγησης

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης των ασθενών (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2ml/min).

#### Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με Helixate NexGen 500 IU είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 500 IU από την κανονική**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 500 IU από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 500 IU**

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.

- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 500 IU**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 500 IU χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

#### **Καταγραφή**

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως**. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.

#### **Γενικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

##### **Πολύ συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες:

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

**Όχι συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Σπάνιες:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες:

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκέφαλο, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μυρμηκίαση ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας, όταν στέκεστε)
- πυρετός

**Μη γνωστή:**

η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- δυσγευσία

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

**Αντισώματα (Αναστολείς)**

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ατόμων με αιμορροφιλία Α. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διενεργήσει εξετάσεις για να ελέγξει την ανάπτυξη αναστολέων.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 500 IU

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

**Μην** ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

**Μην** πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Helixate NexGen 500 IU

#### Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ, αποστειρωμένο.

### Εμφάνιση του Helixate NexGen 500 IU και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Helixate NexGen παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία του Helixate NexGen 500 IU.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**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  
Sími: +46-(0)8-54496670

**Italia**

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

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ  
Τηλ. +357-22677038

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36-28-59 10 00

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Phone: +356 2397 6333

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Imed Poland sp. z.o.o.  
Tel. +48 22 663 43 10

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

TIMED, s.r.o.  
Tel.: +421 2 482 095 11

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Helixate NexGen 1000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Helixate NexGen 1000 IU και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 1000 IU
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Helixate NexGen 1000 IU και ποια είναι η χρήση του**

Το Helixate NexGen 1000 IU περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το Helixate NexGen χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Το φιαλίδιο περιέχει ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπύκνωμα, καθώς και ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση των συστατικών του φιαλιδίου.

Το φιαλίδιο περιέχει 1000 IU (International Units) octocog alfa. Μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 IU/ml.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρικητού.  
Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU.



## **Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το Helixate NexGen 1000 IU**

- Επειδή υπάρχει μία σπάνια πιθανότητα να εμφανίσετε μια αναφυλακτική αντίδραση (μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση). Εάν αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, εάν νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αν αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII.
- Εάν η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως. Πιθανόν να έχετε αναπτύξει αναστολείς του Παράγοντα VIII και ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ελέγχους ώστε να το διαπιστώσει. Οι αναστολείς του Παράγοντα VIII είναι αντισώματα στο αίμα, τα οποία παρεμποδίζουν τον Παράγοντα VIII που χρησιμοποιείτε και τον κάνει λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη και τον έλεγχο της αιμορραγίας.
- Εάν έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν για τη χορήγηση του Helixate NexGen θα χρειαστείτε συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται από το γιατρό σας ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηριαιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

## **Άλλα φάρμακα και Helixate NexGen 1000 IU**

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του Helixate NexGen 1000 IU κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

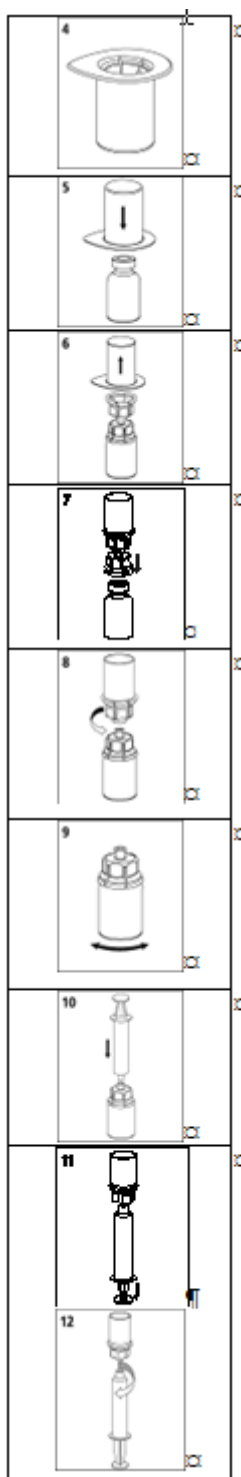
Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

## **Το Helixate NexGen 1000 IU περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23mg νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU

- Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο και θα πρέπει να χορηγείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.
- Κατά την ανασύσταση και τη χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιείτε άσηπτες συνθήκες (που σημαίνει καθαριότητα και απουσία μικροβίων). Χρησιμοποιήστε μόνο τα ιατρικά βοηθήματα για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου. Εάν τα ανωτέρω παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.
- Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.
- Αυτό το φάρμακο **δε** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Να μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά. Ακολουθείστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις παρακάτω οδηγίες ως οδηγό:



1. Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.
2. Θερμάνετε και τα δύο κλειστά φιαλίδια μέσα στα χέρια σας σε μια ανεκτή θερμοκρασία (μην υπερβείτε τους 37 °C).
3. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα πώματα έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και τους έχει επιτραπεί να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας Mix2Vial.
4. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα. Μην αφαιρείτε το Mix2Vial από τη συσκευασία κυψέλης!
5. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία κυψέλης και σπρώξτε την άκρη του μπλε προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του διαλύτη.
6. Βγάλτε προσεκτικά τη συσκευασία κυψέλης από το σετ του Mix2Vial κρατώντας την περιφέρεια, και τραβώντας **κάθετα** προς τα πάνω. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει προς τα έξω μόνο τη συσκευασία κυψέλης και όχι το σετ του Mix2Vial.
7. Βάλτε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρμοσμένο σετ του Mix2Vial και σπρώξτε την μύτη του διάφανου προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης αυτόματα θα ρεύσει στο φιαλίδιο του προϊόντος.
8. Με το ένα χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του προϊόντος του σετ Mix2Vial και με το άλλο χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του διαλύτη και ξεβιδώστε προσεκτικά το σετ σε δύο κομμάτια. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με τον μπλε προσαρμοστή του Mix2Vial προσαρτημένο.
9. Αναδεύσατε ελαφρώς το φιαλίδιο του προϊόντος με τον προσαρτημένο διάφανο προσαρμογέα μέχρι να διαλυθεί πλήρως η ουσία. Μην το ταρακουνήσετε. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.
10. Τραβήξτε αέρα μέσα σε μία άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Ενώ το φιαλίδιο του προϊόντος είναι όρθιο, συνδέστε τη σύριγγα στο εξάρτημα Luer Lock του Mix2Vial. Ενέσατε αέρα μέσα στο φιαλίδιο του προϊόντος.
11. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και βάλτε το διάλυμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.
12. Τώρα που το διάλυμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το διάφανο προσαρμοστή του Mix2Vial από τη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.
13. Εφαρμόστε μία αιμοστατική ταινία.
14. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και κάντε τη διαδικασία αντισηψίας.
15. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης στην κατάλληλη θέση με τσιρότο.

16. Επιστρέψτε την εισροή αίματος πίσω στο ανοιχτό άκρο της συσκευής φλεβοκέντησης και στη συνέχεια εφαρμόστε τη σύριγγα με το διάλυμα. Βεβαιωθείτε ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα.
17. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.
18. Χορηγήσατε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεση του ασθενή, αλλά να μην είναι πιο γρήγορη από 2ml/min (μέγιστος ρυθμός χορήγησης).
19. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε καινούρια σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.
20. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με το βραχίονα παρατεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στην πληγή.

#### Θεραπεία της αιμορραγίας

Πόσο Helixate NexGen 1000 IU θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το βάρος σας, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας, πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι, αν έχετε αναστολεις, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων και το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε, ώστε να αποκτήσετε τα απαραίτητα επίπεδα δραστηρότητας του παράγοντα VIII στο αίμα σας.

Αυτός/αυτή θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζει την ποσότητα αυτού του φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τις δικές σας ανάγκες. Κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ιδιαίτερα για την αρχική δόση.

#### Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 1000 IU για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

#### Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

#### Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### Ασθενείς με αναστολεις

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης. Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Ταχύτητα χορήγησης

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης των ασθενών (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2ml/min).

#### Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με Helixate NexGen 1000 IU είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 1000 IU από την κανονική**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 1000 IU από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 1000 IU**

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 1000 IU**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 1000 IU χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

#### **Καταγραφή**

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

#### **Γενικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

##### **Πολύ συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες:

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

**Όχι συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Σπάνιες:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες:

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκέφαλο, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μυρμηκίαση ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας, όταν στέκεστε)
- πυρετός

**Μη γνωστή:**

η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- δυσγευσία

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

**Αντισώματα (Αναστολείς)**

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ατόμων με αιμορροφιλία Α. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διενεργήσει εξετάσεις για να ελέγξει την ανάπτυξη αναστολέων.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 1000 IU

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

**Μην** ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

**Μην** πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Helixate NexGen 1000 IU

#### Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ, αποστειρωμένο.

### Εμφάνιση του Helixate NexGen 1000 IU και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Helixate NexGen παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία του Helixate NexGen 1000 IU.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**België / Belgique / Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**България**

Novimed Ltd.  
Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 241 416 442

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Bonifarm d.o.o.  
Tel. +385 1 244 69 68

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ  
Τηλ. +357-22677038

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36-28-59 10 00

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Phone: +356 2397 6333

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Imed Poland sp. z.o.o.  
Tel. +48 22 663 43 10

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

TIMED, s.r.o.  
Tel.: +421 2 482 095 11

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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



**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Helixate NexGen 2000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Helixate NexGen 2000 IU και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 2000 IU
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Helixate NexGen 2000 IU και ποια είναι η χρήση του**

Το Helixate NexGen 2000 IU περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το Helixate NexGen χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Το φιαλίδιο περιέχει ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπύκνωμα, καθώς και ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση των συστατικών του φιαλιδίου.

Το φιαλίδιο περιέχει 2000 IU (International Units) octocog alfa. Μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 IU/ml.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρικητού.  
Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU.

## **Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το Helixate NexGen 2000 IU**

- Επειδή υπάρχει μία σπάνια πιθανότητα να εμφανίσετε μια αναφυλακτική αντίδραση (μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση). Εάν αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, εάν νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αν αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII.
- Εάν η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως. Πιθανόν να έχετε αναπτύξει αναστολείς του Παράγοντα VIII και ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ελέγχους ώστε να το διαπιστώσει. Οι αναστολείς του Παράγοντα VIII είναι αντισώματα στο αίμα, τα οποία παρεμποδίζουν τον Παράγοντα VIII που χρησιμοποιείτε και τον κάνει λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη και τον έλεγχο της αιμορραγίας.
- Εάν έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν για τη χορήγηση του Helixate NexGen θα χρειαστείτε συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται από το γιατρό σας ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηριαιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

## **Άλλα φάρμακα και Helixate NexGen 2000 IU**

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του Helixate NexGen 2000 IU κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

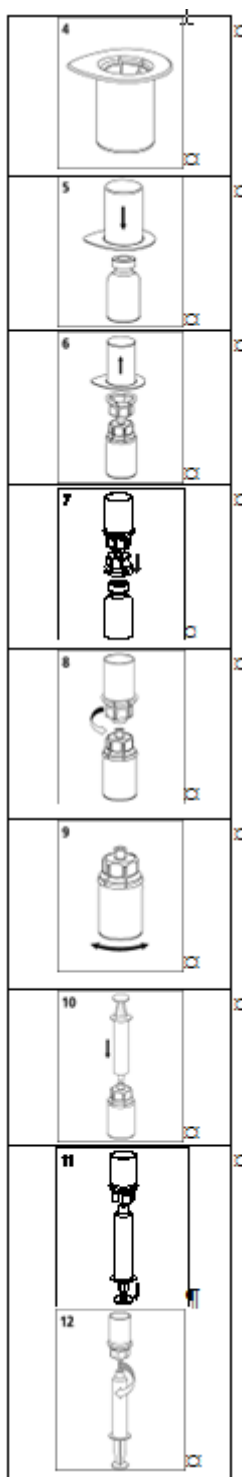
## **Το Helixate NexGen 2000 IU περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23mg νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU

- Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο και θα πρέπει να χορηγείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.
- Κατά την ανασύσταση και τη χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιείτε άσηπτες συνθήκες (που σημαίνει καθαριότητα και απουσία μικροβίων). Χρησιμοποιήστε μόνο τα ιατρικά βοηθήματα για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου. Εάν τα ανωτέρω παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.
- Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.
- Αυτό το φάρμακο **δε** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Να μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά. Ακολουθείστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις παρακάτω οδηγίες ως οδηγό:

## Ανασύσταση και χορήγηση



1. Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.
2. Θερμάνετε και τα δύο κλειστά φιαλίδια μέσα στα χέρια σας σε μια ανεκτή θερμοκρασία (μην υπερβείτε τους 37 °C).
3. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα πώματα έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και τους έχει επιτραπεί να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας Mix2Vial.
4. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα. Μην αφαιρείτε το Mix2Vial από τη συσκευασία κυψέλης!
5. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία κυψέλης και σπρώξτε την άκρη του μπλε προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του διαλύτη.
6. Βγάλτε προσεκτικά τη συσκευασία κυψέλης από το σετ του Mix2Vial κρατώντας την περιφέρεια, και τραβώντας **κάθετα** προς τα πάνω. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει προς τα έξω μόνο τη συσκευασία κυψέλης και όχι το σετ του Mix2Vial.
7. Βάλτε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρμοσμένο σετ του Mix2Vial και σπρώξτε την μύτη του διάφανου προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης αυτόματα θα ρεύσει στο φιαλίδιο του προϊόντος.
8. Με το ένα χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του προϊόντος του σετ Mix2Vial και με το άλλο χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του διαλύτη και ξεβιδώστε προσεκτικά το σετ σε δύο κομμάτια. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με τον μπλε προσαρμοστή του Mix2Vial προσαρτημένο.
9. Αναδεύσατε ελαφρώς το φιαλίδιο του προϊόντος με τον προσαρτημένο διάφανο προσαρμογέα μέχρι να διαλυθεί πλήρως η ουσία. Μην το ταρακουνήσετε. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.
10. Τραβήξτε αέρα μέσα σε μία άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Ενώ το φιαλίδιο του προϊόντος είναι όρθιο, συνδέστε τη σύριγγα στο εξάρτημα Luer Lock του Mix2Vial. Ενέσατε αέρα μέσα στο φιαλίδιο του προϊόντος.
11. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και βάλτε το διάλυμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.
12. Τώρα που το διάλυμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το διάφανο προσαρμοστή του Mix2Vial από τη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.
13. Εφαρμόστε μία αιμοστατική ταινία.
14. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και κάντε τη διαδικασία αντιστηψίας.
15. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης στην κατάλληλη θέση με τσιρότο.

16. Επιστρέψτε την εισροή αίματος πίσω στο ανοιχτό άκρο της συσκευής φλεβοκέντησης και στη συνέχεια εφαρμόστε τη σύριγγα με το διάλυμα. Βεβαιωθείτε ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα.
17. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.
18. Χορηγήσατε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεση του ασθενή, αλλά να μην είναι πιο γρήγορη από 2ml/min (μέγιστος ρυθμός χορήγησης).
19. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε καινούρια σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.
20. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με το βραχίονα παρατεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στην πληγή.

#### Θεραπεία της αιμορραγίας

Πόσο Helixate NexGen 2000 IU θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το βάρος σας, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας, πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι, αν έχετε αναστολεις, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων και το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε, ώστε να αποκτήσετε τα απαραίτητα επίπεδα δραστηκότητας του παράγοντα VIII στο αίμα σας.

Αυτός/αυτή θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζει την ποσότητα αυτού του φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τις δικές σας ανάγκες. Κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ιδιαίτερα για την αρχική δόση.

#### Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 2000 IU για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

#### Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

#### Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### Ασθενείς με αναστολεις

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης. Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Ταχύτητα χορήγησης

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης των ασθενών (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2ml/min).

#### Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με Helixate NexGen 2000 IU είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 2000 IU από την κανονική**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 2000 IU από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 2000 IU**

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 2000 IU**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 2000 IU χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

#### **Καταγραφή**

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

#### **Γενικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

##### **Πολύ συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες:

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

**Όχι συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Σπάνιες:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες:

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκέφαλο, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μυρμηκίαση ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας, όταν στέκεστε)
- πυρετός

**Μη γνωστή:**

η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- δυσγευσία

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

**Αντισώματα (Αναστολείς)**

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ατόμων με αιμορροφιλία Α. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διενεργήσει εξετάσεις για να ελέγξει την ανάπτυξη αναστολέων.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.



## 5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 2000 IU

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

**Μην** ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

**Μην** πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Helixate NexGen 2000 IU

#### Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ, αποστειρωμένο.

### Εμφάνιση του Helixate NexGen 2000 IU και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Helixate NexGen παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία του Helixate NexGen 2000 IU.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Γερμανία

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**België / Belgique / Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**България**

Novimed Ltd.  
Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 241 416 442

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Bonifarm d.o.o.  
Tel. +385 1 244 69 68

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ  
Τηλ. +357-22677038

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

**Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36-28-59 10 00

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Phone: +356 2397 6333

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Imed Poland sp. z.o.o.  
Tel. +48 22 663 43 10

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

TIMED, s.r.o.  
Tel.: +421 2 482 095 11

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Helixate NexGen 3000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Helixate NexGen 3000 IU και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 3000 IU
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Helixate NexGen 3000 IU και ποια είναι η χρήση του**

Το Helixate NexGen 3000 IU περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το Helixate NexGen χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Το φιαλίδιο περιέχει ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπύκνωμα, καθώς και ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση των συστατικών του φιαλιδίου.

Το φιαλίδιο περιέχει 3000 IU (International Units) octocog alfa. Μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, κάθε φιαλίδιο περιέχει 600 IU/ml.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρικητού.  
Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU.

## **Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το Helixate NexGen 3000 IU**

- Επειδή υπάρχει μία σπάνια πιθανότητα να εμφανίσετε μια αναφυλακτική αντίδραση (μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση). Εάν αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, εάν νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αν αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII.
- Εάν η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως. Πιθανόν να έχετε αναπτύξει αναστολείς του Παράγοντα VIII και ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει ελέγχους ώστε να το διαπιστώσει. Οι αναστολείς του Παράγοντα VIII είναι αντισώματα στο αίμα, τα οποία παρεμποδίζουν τον Παράγοντα VIII που χρησιμοποιείτε και τον κάνει λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη και τον έλεγχο της αιμορραγίας.
- Εάν έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν για τη χορήγηση του Helixate NexGen θα χρειαστείτε συσκευή καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται από το γιατρό σας ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηριαιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

## **Άλλα φάρμακα και Helixate NexGen 3000 IU**

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του Helixate NexGen 3000 IU κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

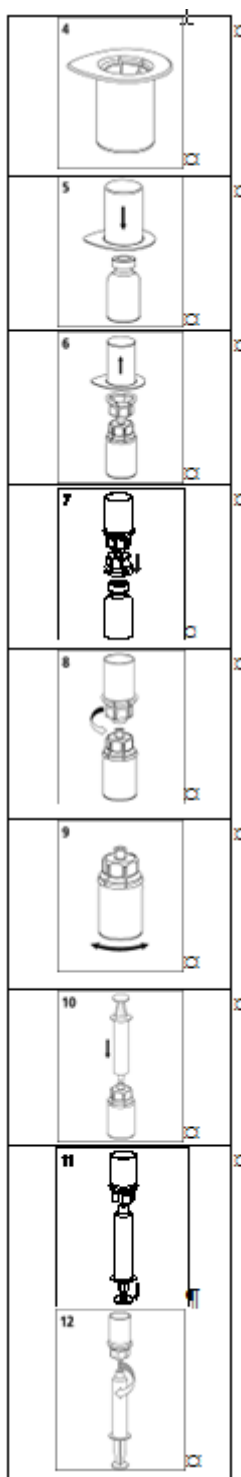
Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

## **Το Helixate NexGen 3000 IU περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23mg νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU

- Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο και θα πρέπει να χορηγείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.
- Κατά την ανασύσταση και τη χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιείτε άσηπτες συνθήκες (που σημαίνει καθαριότητα και απουσία μικροβίων). Χρησιμοποιήστε μόνο τα ιατρικά βοηθήματα για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου. Εάν τα ανωτέρω παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.
- Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα Mix2vial.
- Αυτό το φάρμακο **δε** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Να μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά. Ακολουθείστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις παρακάτω οδηγίες ως οδηγό:



1. Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.
2. Θερμάνετε και τα δύο κλειστά φιαλίδια μέσα στα χέρια σας σε μια ανεκτή θερμοκρασία (μην υπερβείτε τους 37 °C).
3. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα πώματα έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και τους έχει επιτραπεί να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας Mix2Vial.
4. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα. Μην αφαιρείτε το Mix2Vial από τη συσκευασία κυψέλης!
5. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία κυψέλης και σπρώξτε την άκρη του μπλε προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του διαλύτη.
6. Βγάλτε προσεκτικά τη συσκευασία κυψέλης από το σετ του Mix2Vial κρατώντας την περιφέρεια, και τραβώντας **κάθετα** προς τα πάνω. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει προς τα έξω μόνο τη συσκευασία κυψέλης και όχι το σετ του Mix2Vial.
7. Βάλτε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρμοσμένο σετ του Mix2Vial και σπρώξτε την μύτη του διάφανου προσαρμοστή **ίσια προς τα κάτω** μέσα από το πώμα του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης αυτόματα θα ρεύσει στο φιαλίδιο του προϊόντος.
8. Με το ένα χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του προϊόντος του σετ Mix2Vial και με το άλλο χέρι κρατήστε σφιχτά την πλευρά του διαλύτη και ξεβιδώστε προσεκτικά το σετ σε δύο κομμάτια. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με τον μπλε προσαρμοστή του Mix2Vial προσαρτημένο.
9. Αναδεύσατε ελαφρώς το φιαλίδιο του προϊόντος με τον προσαρτημένο διάφανο προσαρμογέα μέχρι να διαλυθεί πλήρως η ουσία. Μην το ταρακουνήσετε. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.
10. Τραβήξτε αέρα μέσα σε μία άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Ενώ το φιαλίδιο του προϊόντος είναι όρθιο, συνδέστε τη σύριγγα στο εξάρτημα Luer Lock του Mix2Vial. Ενέσατε αέρα μέσα στο φιαλίδιο του προϊόντος.
11. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και βάλτε το διάλυμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.
12. Τώρα που το διάλυμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το διάφανο προσαρμοστή του Mix2Vial από τη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.
13. Εφαρμόστε μία αιμοστατική ταινία.
14. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και κάντε τη διαδικασία αντιστηψίας.
15. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης στην κατάλληλη θέση με τσιρότο.

16. Επιστρέψτε την εισροή αίματος πίσω στο ανοιχτό άκρο της συσκευής φλεβοκέντησης και στη συνέχεια εφαρμόστε τη σύριγγα με το διάλυμα. Βεβαιωθείτε ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα.
17. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.
18. Χορηγήσατε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεση του ασθενή, αλλά να μην είναι πιο γρήγορη από 2ml/min (μέγιστος ρυθμός χορήγησης).
19. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε καινούρια σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.
20. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με το βραχίονα παρατεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στην πληγή.

#### Θεραπεία της αιμορραγίας

Πόσο Helixate NexGen 3000 IU θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το βάρος σας, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας, πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι, αν έχετε αναστολεις, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων και το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε, ώστε να αποκτήσετε τα απαραίτητα επίπεδα δραστικότητας του παράγοντα VIII στο αίμα σας.

Αυτός/αυτή θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζει την ποσότητα αυτού του φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τις δικές σας ανάγκες. Κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ιδιαίτερα για την αρχική δόση.

#### Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 3000 IU για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

#### Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

#### Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### Ασθενείς με αναστολεις

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολεις του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης. Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.



Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Ταχύτητα χορήγησης

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για αρκετά λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης των ασθενών (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2ml/min).

#### Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με Helixate NexGen 3000 IU είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 3000 IU από την κανονική**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Helixate NexGen 3000 IU από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Helixate NexGen 3000 IU**

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 3000 IU**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen 3000 IU χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

#### **Καταγραφή**

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Helixate NexGen, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

#### **Γενικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

##### **Πολύ συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες:

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

**Όχι συχνές:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

**Σπάνιες:**

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες:

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκέφαλο, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μυρμηκίαση ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας, όταν στέκεστε)
- πυρετός

**Μη γνωστή:**

η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- δυσγευσία

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

**Αντισώματα (Αναστολείς)**

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον παράγοντα VIII (αναστολείς) είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ατόμων με αιμορροφιλία Α. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διενεργήσει εξετάσεις για να ελέγξει την ανάπτυξη αναστολέων.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Helixate NexGen 3000 IU

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

**Μην** ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

**Μην** πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Helixate NexGen 3000 IU

#### Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ, αποστειρωμένο.

### Εμφάνιση του Helixate NexGen 3000 IU και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Helixate NexGen παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία του Helixate NexGen 3000 IU.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Γερμανία

## **Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### **België / Belgique / Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

### **България**

Novimed Ltd.  
Тел. + 359 2 850 86 17

### **Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 241 416 442

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

Bonifarm d.o.o.  
Tel. +385 1 244 69 68

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ  
Τηλ. +357-22677038

### **Latvija**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg / Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)16 38 80 80

### **Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36-28-59 10 00

### **Malta**

AM Mangion Ltd.  
Phone: +356 2397 6333

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

Imed Poland sp. z.o.o.  
Tel. +48 22 663 43 10

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

TIMED, s.r.o.  
Tel.: +421 2 482 095 11

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>