

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen contiene aproximadamente 100 UI (250 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de Helixate NexGen es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del

factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. Helixate NexGen contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di- (2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Helixate NexGen en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Helixate NexGen. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnéstica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa

Helixate NexGen se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Perfusión continua

Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas. Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Helixate NexGen. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el análisis modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que

tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Helixate NexGen a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de Helixate NexGen con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Helixate NexGen.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, Helixate NexGen sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Helixate NexGen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. La afección se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (notificada en los PUPs y MTPs)*		Formación de inhibidores del FVIII (notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios post-comercialización)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilización (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

PUPs = pacientes sin tratamiento anterior.

PTPs = pacientes con tratamiento anterior.

MTPs = pacientes mínimamente tratados.

*Ver sección a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidores

Se ha notificado el desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados y tratados previamente (PUPs / PTPs) (ver sección 4.4).

Helixate NexGen se ha utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes pediátricos mínimamente tratados (MTPs, definidos como aquellos pacientes con ≤ 4 días de exposición al tratamiento) con FVIII:C residual $\leq$ de 2UI/dl. Cinco de los 37 PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Helixate NexGen desarrollaron inhibidores durante los primeros 20 días de exposición. En general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores. Un paciente se perdió en el seguimiento y otro paciente desarrolló un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio observacional en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente, la incidencia de desarrollo de inhibidores fue de 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (tras un seguimiento de hasta 75 días de exposición).

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con ≥ 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de novo tras un seguimiento durante 4 años.

En amplios estudios observacionales post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Helixate NexGen, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02B D02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de Helixate NexGen son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que Helixate NexGen se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con Helixate NexGen. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para Helixate NexGen. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de Helixate NexGen, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de Helixate NexGen para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de Helixate NexGen en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Helixate NexGen, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* o *in vitro* del compuesto precursor de Helixate NexGen.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Histidina

Polisorbato 80

Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra, ya que pueden producirse fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Helixate NexGen contiene:

- un vial con polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)

- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 6 ml con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)
- un envase adicional con:
 - 1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 equipo para venopunción
 - 1 jeringa de un solo uso de 5 ml
 - dos toallitas impregnadas de alcohol, de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Helixate NexGen contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El polvo de Helixate NexGen se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml de agua para preparaciones inyectables) utilizando para ello el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Helixate NexGen si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a la jeringa estéril desechable suministrada, utilizando el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Helixate NexGen se debe reconstituir y administrarse con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen contiene aproximadamente 200 UI (500 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de Helixate NexGen es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del

factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. Helixate NexGen contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di- (2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Helixate NexGen en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Helixate NexGen. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa

Helixate NexGen se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Perfusión continua

Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas. Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Helixate NexGen. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el análisis modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que

tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Helixate NexGen a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de Helixate NexGen con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Helixate NexGen.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, Helixate NexGen sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Helixate NexGen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. La afección se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (notificada en los PUPs y MTPs)*		Formación de inhibidores del FVIII (notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios post-comercialización)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilización (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

PUPs = pacientes sin tratamiento anterior.

PTPs = pacientes con tratamiento anterior.

MTPs = pacientes mínimamente tratados.

*Ver sección a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidores

Se ha notificado el desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados y tratados previamente (PUPs / PTPs) (ver sección 4.4).

Helixate NexGen se ha utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes pediátricos mínimamente tratados (MTPs, definidos como aquellos pacientes con ≤ 4 días de exposición al tratamiento) con FVIII:C residual $\leq$ de 2UI/dl. Cinco de los 37 PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Helixate NexGen desarrollaron inhibidores durante los primeros 20 días de exposición. En general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores. Un paciente se perdió en el seguimiento y otro paciente desarrolló un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio observacional en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente, la incidencia de desarrollo de inhibidores fue de 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (tras un seguimiento de hasta 75 días de exposición).

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con ≥ 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de novo tras un seguimiento durante 4 años.

En amplios estudios observacionales post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Helixate NexGen, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02B D02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de Helixate NexGen son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que Helixate NexGen se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con Helixate NexGen. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para Helixate NexGen. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de Helixate NexGen, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de Helixate NexGen para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de Helixate NexGen en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Helixate NexGen, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* o *in vitro* del compuesto precursor de Helixate NexGen.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Histidina

Polisorbato 80

Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra, ya que pueden producirse fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Helixate NexGen contiene:

- un vial con polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)

- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 6 ml con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)
- un envase adicional con:
 - 1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 equipo para venopunción
 - 1 jeringa de un solo uso de 5 ml
 - dos toallitas impregnadas de alcohol, de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Helixate NexGen contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El polvo de Helixate NexGen se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml de agua para preparaciones inyectables) utilizando para ello el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Helixate NexGen si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a la jeringa estéril desechable suministrada, utilizando el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Helixate NexGen se debe reconstituir y administrarse con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen contiene aproximadamente 400 UI (1000 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de Helixate NexGen es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del

factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. Helixate NexGen contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di- (2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Helixate NexGen en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Helixate NexGen. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa

Helixate NexGen se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Perfusión continua

Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas. Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Helixate NexGen. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el análisis modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que

tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Helixate NexGen a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de Helixate NexGen con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Helixate NexGen.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, Helixate NexGen sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Helixate NexGen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. La afección se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (notificada en los PUPs y MTPs)*		Formación de inhibidores del FVIII (notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios post-comercialización)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilización (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

PUPs = pacientes sin tratamiento anterior.

PTPs = pacientes con tratamiento anterior.

MTPs = pacientes mínimamente tratados.

*Ver sección a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidores

Se ha notificado el desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados y tratados previamente (PUPs / PTPs) (ver sección 4.4).

Helixate NexGen se ha utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes pediátricos mínimamente tratados (MTPs, definidos como aquellos pacientes con ≤ 4 días de exposición al tratamiento) con FVIII:C residual $\leq$ de 2UI/dl. Cinco de los 37 PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Helixate NexGen desarrollaron inhibidores durante los primeros 20 días de exposición. En general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores. Un paciente se perdió en el seguimiento y otro paciente desarrolló un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio observacional en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente, la incidencia de desarrollo de inhibidores fue de 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (tras un seguimiento de hasta 75 días de exposición).

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con ≥ 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de novo tras un seguimiento durante 4 años.

En amplios estudios observacionales post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Helixate NexGen, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02B D02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de Helixate NexGen son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que Helixate NexGen se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con Helixate NexGen. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para Helixate NexGen. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de Helixate NexGen, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de Helixate NexGen para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de Helixate NexGen en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Helixate NexGen, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* o *in vitro* del compuesto precursor de Helixate NexGen.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Histidina

Polisorbato 80

Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra, ya que pueden producirse fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Helixate NexGen contiene:

- un vial con polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)

- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 6 ml con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)
- un envase adicional con:
 - 1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 equipo para venopunción
 - 1 jeringa de un solo uso de 5 ml
 - dos toallitas impregnadas de alcohol, de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Helixate NexGen contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El polvo de Helixate NexGen se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml de agua para preparaciones inyectables) utilizando para ello el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Helixate NexGen si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a la jeringa estéril desechable suministrada, utilizando el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Helixate NexGen se debe reconstituir y administrarse con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen contiene aproximadamente 400 UI (2000 UI/5,0 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de Helixate NexGen es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del

factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. Helixate NexGen contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di- (2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Helixate NexGen en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Helixate NexGen. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnéstica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa

Helixate NexGen se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Perfusión continua

Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas. Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Helixate NexGen. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el análisis modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que

tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Helixate NexGen a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de Helixate NexGen con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Helixate NexGen.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, Helixate NexGen sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Helixate NexGen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. La afección se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (notificada en los PUPs y MTPs)*		Formación de inhibidores del FVIII (notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios post-comercialización)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilización (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

PUPs = pacientes sin tratamiento anterior.

PTPs = pacientes con tratamiento anterior.

MTPs = pacientes mínimamente tratados.

*Ver sección a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidores

Se ha notificado el desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados y tratados previamente (PUPs / PTPs) (ver sección 4.4).

Helixate NexGen se ha utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes pediátricos mínimamente tratados (MTPs, definidos como aquellos pacientes con ≤ 4 días de exposición al tratamiento) con FVIII:C residual $\leq$ de 2UI/dl. Cinco de los 37 PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Helixate NexGen desarrollaron inhibidores durante los primeros 20 días de exposición. En general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores. Un paciente se perdió en el seguimiento y otro paciente desarrolló un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio observacional en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente, la incidencia de desarrollo de inhibidores fue de 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (tras un seguimiento de hasta 75 días de exposición).

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con ≥ 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de novo tras un seguimiento durante 4 años.

En amplios estudios observacionales post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Helixate NexGen, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02B D02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de Helixate NexGen son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que Helixate NexGen se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con Helixate NexGen. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para Helixate NexGen. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de Helixate NexGen, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de Helixate NexGen para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de Helixate NexGen en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Helixate NexGen, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* o *in vitro* del compuesto precursor de Helixate NexGen.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Histidina

Polisorbato 80

Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra, ya que pueden producirse fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Helixate NexGen contiene:

- un vial con polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)

- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 6 ml con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)
- un envase adicional con:
 - 1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 equipo para venopunción
 - 1 jeringa de un solo uso de 5 ml
 - dos toallitas impregnadas de alcohol, de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Helixate NexGen contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El polvo de Helixate NexGen se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (5,0 ml de agua para preparaciones inyectables) utilizando para ello el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Helixate NexGen si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a la jeringa estéril desechable suministrada, utilizando el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Helixate NexGen se debe reconstituir y administrarse con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Helixate NexGen 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada vial contiene nominalmente 3000 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa). El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Después de la reconstitución, 1 ml de Helixate NexGen contiene aproximadamente 600 UI (3000 UI/5,0 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de Helixate NexGen es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del

factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. Helixate NexGen contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di- (2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Helixate NexGen en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Helixate NexGen. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa

Helixate NexGen se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Perfusión continua

Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas. Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Helixate NexGen. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el análisis modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que

tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Helixate NexGen a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de Helixate NexGen con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Helixate NexGen.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, Helixate NexGen sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Helixate NexGen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. La afección se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (notificada en los PUPs y MTPs)*		Formación de inhibidores del FVIII (notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios post-comercialización)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilización (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

PUPs = pacientes sin tratamiento anterior.

PTPs = pacientes con tratamiento anterior.

MTPs = pacientes mínimamente tratados.

*Ver sección a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidores

Se ha notificado el desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados y tratados previamente (PUPs / PTPs) (ver sección 4.4).

Helixate NexGen se ha utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes pediátricos mínimamente tratados (MTPs, definidos como aquellos pacientes con ≤ 4 días de exposición al tratamiento) con FVIII:C residual $\leq$ de 2UI/dl. Cinco de los 37 PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Helixate NexGen desarrollaron inhibidores durante los primeros 20 días de exposición. En general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores. Un paciente se perdió en el seguimiento y otro paciente desarrolló un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio observacional en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente, la incidencia de desarrollo de inhibidores fue de 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (tras un seguimiento de hasta 75 días de exposición).

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con ≥ 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de novo tras un seguimiento durante 4 años.

En amplios estudios observacionales post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Helixate NexGen, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02B D02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de Helixate NexGen son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que Helixate NexGen se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que Helixate NexGen se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con Helixate NexGen. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para Helixate NexGen. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de Helixate NexGen, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de Helixate NexGen para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de Helixate NexGen en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Helixate NexGen, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* o *in vitro* del compuesto precursor de Helixate NexGen.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Histidina

Polisorbato 80

Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra, ya que pueden producirse fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de Helixate NexGen contiene:

- un vial con polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)

- un vial con disolvente (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 6 ml con tapón de mezcla de caucho clorobutílico gris exento de látex y cierre de aluminio)
- un envase adicional con:
 - 1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 equipo para venopunción
 - 1 jeringa de un solo uso de 5 ml
 - dos toallitas impregnadas de alcohol, de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de Helixate NexGen contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El polvo de Helixate NexGen se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (5,0 ml de agua para preparaciones inyectables) utilizando para ello el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Helixate NexGen si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere a la jeringa estéril desechable suministrada, utilizando el Mix2Vial, equipo de transferencia estéril suministrado. Helixate NexGen se debe reconstituir y administrarse con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
EE.UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial: 250 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 100 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución inyectable.

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva a temperatura ambiente):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/00/144/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Helixate NexGen 250

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Helixate NexGen 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 100 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 2,5 ML DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para reconstituir Helixate NexGen, leer detenidamente el prospecto. Usar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial: 500 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 200 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución inyectable.

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva a temperatura ambiente):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Helixate NexGen 500

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Helixate NexGen 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 200 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 2,5 ML DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para reconstituir Helixate NexGen, leer detenidamente el prospecto. Usar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial: 1000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución inyectable.

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva a temperatura ambiente):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Helixate NexGen 1000

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Helixate NexGen 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 2,5 ML DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para reconstituir Helixate NexGen, leer detenidamente el prospecto. Usar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial: 2000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución inyectable.

1 vial con 5,0 ml de agua para preparaciones inyectables.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva a temperatura ambiente):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Helixate NexGen 2000

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Helixate NexGen 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 400 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 5,0 ML DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para reconstituir Helixate NexGen, leer detenidamente el prospecto. Usar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5,0 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial: 3000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 600 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución inyectable.

1 vial con 5,0 ml de agua para preparaciones inyectables.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa, para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

CAD (Fin del periodo de 12 meses, si se conserva a temperatura ambiente):.....

No utilizar después de esta fecha.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 12 meses dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Anotar la nueva fecha de caducidad en la caja. Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. No refrigerar una vez se ha reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar la solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/144/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Helixate NexGen 3000

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Helixate NexGen 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3000 UI de octocog alfa (una vez reconstituido: 600 UI/ml).

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 5,0 ML DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para reconstituir Helixate NexGen, leer detenidamente el prospecto. Usar todo el contenido.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5,0 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Helixate NexGen 250 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Helixate NexGen 250 UI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 250 UI
3. Cómo usar Helixate NexGen 250 UI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Helixate NexGen 250 UI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Helixate NexGen 250 UI y para qué se utiliza

Helixate NexGen 250 UI contiene el principio activo Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen se utiliza para el tratamiento y prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand, por lo que no se debe utilizar en la enfermedad de von Willebrand.

El vial contiene un polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo, así como agua para preparaciones inyectables para su empleo en la reconstitución del contenido del vial.

El vial con el polvo contiene Helixate NexGen 250 UI (Unidades Internacionales) de octocog alfa. Tras la reconstitución con el agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 100 UI/ml de octocog alfa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 250 UI

No use Helixate NexGen 250 UI

- Si es alérgico a octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2*).
- Si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si tiene alguna duda sobre lo anterior, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Helixate NexGen 250 UI.

Tenga especial cuidado con Helixate NexGen 250 UI

- Si siente opresión en el pecho, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se maree estando de pie, es posible que esté sufriendo una reacción alérgica repentina grave (reacción anafiláctica) rara a este medicamento. Si esto ocurre, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y pida asistencia médica.
- Es posible que su médico realice alguna prueba para asegurar que la dosis que recibe de este medicamento proporciona niveles adecuados de factor VIII.
- Si la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de este medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII, por lo que su médico realizará pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que está utilizando y ello hace que el factor VIII sea menos eficaz para prevenir y controlar el sangrado.
- Si ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII y cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- Si le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, informe a su médico o farmacéutico.
- Si para la administración de Helixate NexGen va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), su médico debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Uso de Helixate NexGen 250 UI con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos. No obstante, por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de experiencia sobre la fertilidad ni sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Helixate NexGen 250 UI contiene sodio

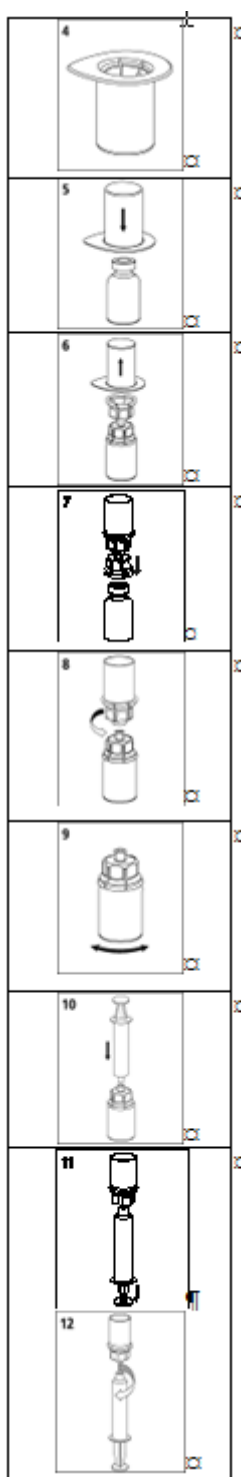
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Helixate NexGen 250 UI

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se debe administrar únicamente por vía intravenosa, y en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

- Debe realizar la reconstitución y administración en condiciones asépticas (es decir, higiénicas y en ausencia de gérmenes). Para la reconstitución y administración de este medicamento utilice únicamente el equipo de administración incluido en el envase. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.
- Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.
- Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No usar soluciones que contengan partículas visibles o que presenten turbidez. Siga estrictamente las instrucciones de administración de Helixate NexGen 250 UI que le dé su médico y utilice las instrucciones siguientes como guía:

Reconstitución y administración



1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada. La solución se debe preparar sobre una superficie limpia y seca.
2. Atempere los dos viales intactos, entre las manos, a una temperatura confortable (no superior a 37 °C).
3. Antes de abrir el contenedor del Mix2Vial, asegúrese que los capuchones de los viales con el polvo y de disolvente hayan sido retirados y que los tapones se hayan secado después de haberlos limpiado con una solución antiséptica.
4. Abrir el envoltorio que contiene el Mix2Vial. **No extraiga el Mix2Vial del envase blister.**
5. Colocar el vial con el disolvente sobre una superficie plana y sujetarlo firmemente. Coger el envase blister abierto que contiene el Mix2Vial y empujar firmemente **hacia abajo** el extremo del adaptador azul atravesando el tapón del vial que contiene el disolvente.
6. Retirar cuidadosamente el envase blister que contiene el Mix2Vial sujetando del borde y tirando **verticalmente** hacia arriba, asegurándose que sólo se separa el envoltorio y no el Mix2Vial.
7. Colocar el vial con el producto sobre una superficie lisa y firme. Invertir el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la punta del extremo del adaptador transparente **hacia abajo** a través del tapón de vial. El disolvente pasará automáticamente al vial con el producto.
8. Con una mano, sujetar el lado del Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del disolvente y desenroscar las dos piezas del dispositivo de transferencia. Desechar el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado.
9. Agitar suavemente el vial con producto con el adaptador transparente acoplado hasta que se haya disuelto completamente el liofilizado. No agitar. Inspeccione visualmente la presencia de partículas o un cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.
10. Llenar con aire la jeringa vacía y estéril. Con el vial de producto en posición vertical, conectar la jeringa al final Luerlock del Mix2Vial. Inyectar aire en el vial del producto.
11. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema, aspirando la solución en la jeringa tirando despacio del émbolo.
12. Una vez que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de la jeringa, manteniendo el émbolo en la parte inferior del sistema y desenroscar a continuación el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en el interior de la jeringa.
13. Aplique un torniquete.
14. Localizar el punto de inyección y limpiarlo con un antiséptico.
15. Pinchar la vena y asegurar el equipo de venopunción con un esparadrapo.
16. Permita que la sangre retorne hacia el extremo abierto del equipo de venopunción y conecte después la jeringa con la solución. Asegúrese de que no entre sangre en la jeringa.

17. Retire el torniquete.
18. Inyecte la solución en la vena durante varios minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La velocidad de administración se basará en la respuesta del paciente, pero no debe ser mayor de 2 ml/min (velocidad máxima de inyección).
19. Si se necesita administrar una segunda dosis, utilice una nueva jeringa con el medicamento reconstituido de la forma indicada anteriormente.
20. Si no se precisa una segunda dosis, retirar el equipo venopunción y la jeringa. Aplicar una gasa y presionar durante unos 2 minutos sobre el punto de inyección manteniendo el brazo extendido. Finalmente, aplicar un pequeño apósito adhesivo sobre la herida.

Tratamiento del sangrado

La cantidad de Helixate NexGen 250 UI que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores, como su peso, la gravedad de su hemofilia, la localización y gravedad del sangrado, si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos y del nivel requerido de factor VIII.

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. El/ella debe ajustar siempre la dosis de este medicamento y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Helixate NexGen para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, administrada cada 2 ó 3 días. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Si el sangrado no se controla

Si su nivel de factor VIII no alcanza los niveles esperados en el plasma, o si no se puede controlar el sangrado con una dosificación aparentemente adecuada, es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII. Un médico especialista comprobará si presenta inhibidores del factor VIII.

Si estima que el efecto de este medicamento es excesivo o insuficiente, comuníquese a su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una cantidad superior de este medicamento para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento, el concentrado de factor VIIa o bien el concentrado de complejo protrombínico (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de este medicamento que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Velocidad de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento.

Generalmente, el tratamiento sustitutivo con Helixate NexGen será necesario de por vida.

Si usa más Helixate NexGen 250 UI del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Helixate NexGen 250 UI del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Helixate NexGen 250 UI

- Aplique inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si quiere interrumpir el tratamiento con Helixate NexGen 250 UI

No deje de usar Helixate NexGen sin consultarlo con su médico.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Helixate NexGen se anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones de hipersensibilidad** o shock anafiláctico (efecto adverso raro).

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, se debe **interrumpir** la inyección o perfusión y **consultar a su médico inmediatamente**.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes:

pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes sin tratamiento previo

Frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- sarpullido con o sin picor
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p.ej., sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)

Poco frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes con tratamiento previo

Raros:

pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave (que puede incluir ronchas, náuseas, urticaria, angioedema, escalofríos, sofocos, cefalea, letargo, sibilancias o dificultad para respirar, inquietud, taquicardia, hormigueo o shock anafiláctico, p. ej. opresión en el pecho,

- sensación general de malestar, mareo, náuseas y ligera bajada de tensión que puede hacer que se maree al levantarse)
- fiebre

Frecuencia no conocida:

la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- disgeusia (alteración del sentido del gusto)

Si nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección o la perfusión:

- opresión en el pecho, o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náusea

puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección o perfusión se debe **interrumpir y consultar a su médico inmediatamente**.

Anticuerpos (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Durante los estudios clínicos realizados, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos clínicamente importantes frente a las pequeñas cantidades de proteína de hámster y ratón presentes en el preparado. Existe la posibilidad de reacción alérgica a las sustancias contenidas en este medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Helixate NexGen 250 UI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, el medicamento envasado en su embalaje exterior puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Helixate NexGen 250 UI

Polvo:

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa) producido por tecnología de ADN recombinante.

Los **demás** componentes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa (*ver el final de la sección 2*).

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables, esterilizada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Helixate NexGen se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente. Los dispositivos necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de Helixate NexGen 250 UI.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el usuario

Helixate NexGen 500 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Helixate NexGen 500 UI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 500 UI
3. Cómo usar Helixate NexGen 500 UI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Helixate NexGen 500 UI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Helixate NexGen 500 UI y para qué se utiliza

Helixate NexGen 500 UI contiene el principio activo Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen se utiliza para el tratamiento y prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand, por lo que no se debe utilizar en la enfermedad de von Willebrand.

El vial contiene un polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo, así como agua para preparaciones inyectables para su empleo en la reconstitución del contenido del vial.

El vial con el polvo contiene Helixate NexGen 500 UI (Unidades Internacionales) de octocog alfa. Tras la reconstitución con el agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 200 UI/ml de octocog alfa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 500 UI

No use Helixate NexGen 500 UI

- Si es alérgico a octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2*).
- Si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si tiene alguna duda sobre lo anterior, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Helixate NexGen 500 UI.

Tenga especial cuidado con Helixate NexGen 500 UI

- Si siente opresión en el pecho, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se mareo estando de pie, es posible que esté sufriendo una reacción alérgica repentina grave (reacción anafiláctica) rara a este medicamento. Si esto ocurre, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y pida asistencia médica.
- Es posible que su médico realice alguna prueba para asegurar que la dosis que recibe de este medicamento proporciona niveles adecuados de factor VIII.
- Si la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de este medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII, por lo que su médico realizará pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que está utilizando y ello hace que el factor VIII sea menos eficaz para prevenir y controlar el sangrado.
- Si ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII y cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- Si le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, informe a su médico o farmacéutico.
- Si para la administración de Helixate NexGen va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), su médico debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Uso de Helixate NexGen 500 UI con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos. No obstante, por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de experiencia sobre la fertilidad ni sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Helixate NexGen 500 UI contiene sodio

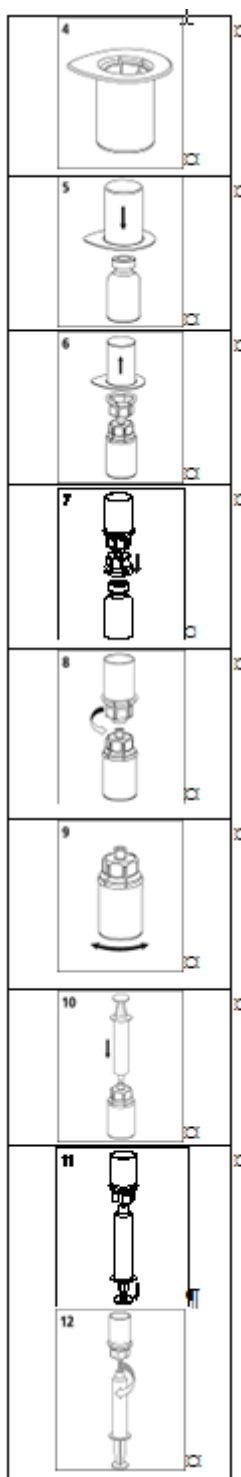
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Helixate NexGen 500 UI

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se debe administrar únicamente por vía intravenosa, y en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

- Debe realizar la reconstitución y administración en condiciones asépticas (es decir, higiénicas y en ausencia de gérmenes). Para la reconstitución y administración de este medicamento utilice únicamente el equipo de administración incluido en el envase. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.
- Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.
- Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No usar soluciones que contengan partículas visibles o que presenten turbidez. Siga estrictamente las instrucciones de administración de Helixate NexGen 500 UI que le dé su médico y utilice las instrucciones siguientes como guía:

Reconstitución y administración



1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada. La solución se debe preparar sobre una superficie limpia y seca.
2. Atempere los dos viales intactos, entre las manos, a una temperatura confortable (no superior a 37 °C).
3. Antes de abrir el contenedor del Mix2Vial, asegúrese que los capuchones de los viales con el polvo y de disolvente hayan sido retirados y que los tapones se hayan secado después de haberlos limpiado con una solución antiséptica.
4. Abrir el envoltorio que contiene el Mix2Vial. **No extraiga el Mix2Vial del envase blister.**
5. Colocar el vial con el disolvente sobre una superficie plana y sujetarlo firmemente. Coger el envase blister abierto que contiene el Mix2Vial y empujar firmemente **hacia abajo** el extremo del adaptador azul atravesando el tapón del vial que contiene el disolvente.
6. Retirar cuidadosamente el envase blister que contiene el Mix2Vial sujetando del borde y tirando **verticalmente** hacia arriba, asegurándose que sólo se separa el envoltorio y no el Mix2Vial.
7. Colocar el vial con el producto sobre una superficie lisa y firme. Invertir el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la punta del extremo del adaptador transparente **hacia abajo** a través del tapón de vial. El disolvente pasará automáticamente al vial con el producto.
8. Con una mano, sujetar el lado del Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del disolvente y desenroscar las dos piezas del dispositivo de transferencia. Desechar el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado.
9. Agitar suavemente el vial con producto con el adaptador transparente acoplado hasta que se haya disuelto completamente el liofilizado. No agitar. Inspeccione visualmente la presencia de partículas o un cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.
10. Llenar con aire la jeringa vacía y estéril. Con el vial de producto en posición vertical, conectar la jeringa al final Luerlock del Mix2Vial. Inyectar aire en el vial del producto.
11. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema, aspirando la solución en la jeringa tirando despacio del émbolo.
12. Una vez que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de la jeringa, manteniendo el émbolo en la parte inferior del sistema y desenroscar a continuación el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en el interior de la jeringa.
13. Aplique un torniquete.
14. Localizar el punto de inyección y limpiarlo con un antiséptico.
15. Pinchar la vena y asegurar el equipo de venopunción con un esparadrapo.
16. Permita que la sangre retorne hacia el extremo abierto del equipo de venopunción y conecte después la jeringa con la solución. Asegúrese de que no entre sangre en la jeringa.

17. Retire el torniquete.
18. Inyecte la solución en la vena durante varios minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La velocidad de administración se basará en la respuesta del paciente, pero no debe ser mayor de 2 ml/min (velocidad máxima de inyección).
19. Si se necesita administrar una segunda dosis, utilice una nueva jeringa con el medicamento reconstituido de la forma indicada anteriormente.
20. Si no se precisa una segunda dosis, retirar el equipo venopunción y la jeringa. Aplicar una gasa y presionar durante unos 2 minutos sobre el punto de inyección manteniendo el brazo extendido. Finalmente, aplicar un pequeño apósito adhesivo sobre la herida.

Tratamiento del sangrado

La cantidad de Helixate NexGen 500 UI que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores, como su peso, la gravedad de su hemofilia, la localización y gravedad del sangrado, si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos y del nivel requerido de factor VIII.

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. El/ella debe ajustar siempre la dosis de este medicamento y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Helixate NexGen para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, administrada cada 2 ó 3 días. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Si el sangrado no se controla

Si su nivel de factor VIII no alcanza los niveles esperados en el plasma, o si no se puede controlar el sangrado con una dosificación aparentemente adecuada, es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII. Un médico especialista comprobará si presenta inhibidores del factor VIII.

Si estima que el efecto de este medicamento es excesivo o insuficiente, comuníquese a su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una cantidad superior de este medicamento para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento, el concentrado de factor VIIa o bien el concentrado de complejo protrombínico (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de este medicamento que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Velocidad de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento.

Generalmente, el tratamiento sustitutivo con Helixate NexGen será necesario de por vida.

Si usa más Helixate NexGen 500 UI del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Helixate NexGen 500 UI del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Helixate NexGen 500 UI

- Aplique inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si quiere interrumpir el tratamiento con Helixate NexGen 500 UI

No deje de usar Helixate NexGen sin consultarlo con su médico.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Helixate NexGen se anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones de hipersensibilidad** o shock anafiláctico (efecto adverso raro).

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, se debe **interrumpir** la inyección o perfusión y **consultar a su médico inmediatamente**.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes:

pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes sin tratamiento previo

Frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- sarpullido con o sin picor
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p.ej., sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)

Poco frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes con tratamiento previo

Raros:

pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave (que puede incluir ronchas, náuseas, urticaria, angioedema, escalofríos, sofocos, cefalea, letargo, sibilancias o dificultad para respirar, inquietud, taquicardia, hormigueo o shock anafiláctico, p. ej. opresión en el pecho,

- sensación general de malestar, mareo, náuseas y ligera bajada de tensión que puede hacer que se maree al levantarse)
- fiebre

Frecuencia no conocida:

la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- disgeusia (alteración del sentido del gusto)

Si nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección o la perfusión:

- opresión en el pecho, o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náusea

puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección o perfusión se debe **interrumpir y consultar a su médico inmediatamente**.

Anticuerpos (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Durante los estudios clínicos realizados, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos clínicamente importantes frente a las pequeñas cantidades de proteína de hámster y ratón presentes en el preparado. Existe la posibilidad de reacción alérgica a las sustancias contenidas en este medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Helixate NexGen 500 UI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, el medicamento envasado en su embalaje exterior puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Helixate NexGen 500 UI

Polvo:

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa) producido por tecnología de ADN recombinante.

Los **demás** componentes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa (*ver el final de la sección 2*).

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables, esterilizada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Helixate NexGen se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente. Los dispositivos necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de Helixate NexGen 500 UI.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el usuario

Helixate NexGen 1000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Helixate NexGen 1000 UI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 1000 UI
3. Cómo usar Helixate NexGen 1000 UI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Helixate NexGen 1000 UI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Helixate NexGen 1000 UI y para qué se utiliza

Helixate NexGen 1000 UI contiene el principio activo Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen se utiliza para el tratamiento y prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand, por lo que no se debe utilizar en la enfermedad de von Willebrand.

El vial contiene un polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo, así como agua para preparaciones inyectables para su empleo en la reconstitución del contenido del vial.

El vial con el polvo contiene Helixate NexGen1000 UI (Unidades Internacionales) de octocog alfa. Tras la reconstitución con el agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 400 UI/ml de octocog alfa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 1000 UI

No use Helixate NexGen 1000 UI

- Si es alérgico a octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2*).
- Si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si tiene alguna duda sobre lo anterior, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Helixate NexGen 1000 UI.

Tenga especial cuidado con Helixate NexGen 1000 UI

- Si siente opresión en el pecho, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se maree estando de pie, es posible que esté sufriendo una reacción alérgica repentina grave (reacción anafiláctica) rara a este medicamento. Si esto ocurre, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y pida asistencia médica.
- Es posible que su médico realice alguna prueba para asegurar que la dosis que recibe de este medicamento proporciona niveles adecuados de factor VIII.
- Si la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de este medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII, por lo que su médico realizará pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que está utilizando y ello hace que el factor VIII sea menos eficaz para prevenir y controlar el sangrado.
- Si ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII y cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- Si le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, informe a su médico o farmacéutico.
- Si para la administración de Helixate NexGen va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), su médico debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Uso de Helixate NexGen 1000 UI con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos. No obstante, por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de experiencia sobre la fertilidad ni sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Helixate NexGen 1000 UI contiene sodio

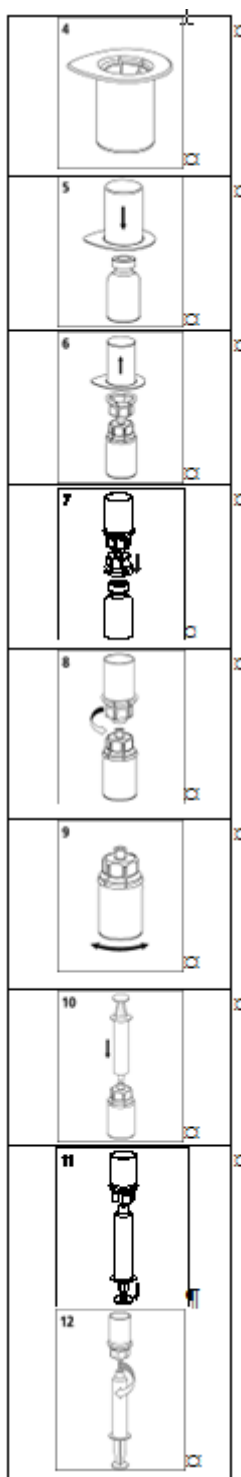
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Helixate NexGen 1000 UI

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se debe administrar únicamente por vía intravenosa, y en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

- Debe realizar la reconstitución y administración en condiciones asépticas (es decir, higiénicas y en ausencia de gérmenes). Para la reconstitución y administración de este medicamento utilice únicamente el equipo de administración incluido en el envase. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.
- Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.
- Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No usar soluciones que contengan partículas visibles o que presenten turbidez. Siga estrictamente las instrucciones de administración de Helixate NexGen 1000 UI que le dé su médico y utilice las instrucciones siguientes como guía:

Reconstitución y administración



1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada. La solución se debe preparar sobre una superficie limpia y seca.
2. Atempere los dos viales intactos, entre las manos, a una temperatura confortable (no superior a 37 °C).
3. Antes de abrir el contenedor del Mix2Vial, asegúrese que los capuchones de los viales con el polvo y de disolvente hayan sido retirados y que los tapones se hayan secado después de haberlos limpiado con una solución antiséptica.
4. Abrir el envoltorio que contiene el Mix2Vial. **No extraiga el Mix2Vial del envase blister.**
5. Colocar el vial con el disolvente sobre una superficie plana y sujetarlo firmemente. Coger el envase blister abierto que contiene el Mix2Vial y empujar firmemente **hacia abajo** el extremo del adaptador azul atravesando el tapón del vial que contiene el disolvente.
6. Retirar cuidadosamente el envase blister que contiene el Mix2Vial sujetando del borde y tirando **verticalmente** hacia arriba, asegurándose que sólo se separa el envoltorio y no el Mix2Vial.
7. Colocar el vial con el producto sobre una superficie lisa y firme. Invertir el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la punta del extremo del adaptador transparente **hacia abajo** a través del tapón de vial. El disolvente pasará automáticamente al vial con el producto.
8. Con una mano, sujetar el lado del Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del disolvente y desenroscar las dos piezas del dispositivo de transferencia. Desechar el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado.
9. Agitar suavemente el vial con producto con el adaptador transparente acoplado hasta que se haya disuelto completamente el liofilizado. No agitar. Inspeccione visualmente la presencia de partículas o un cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.
10. Llenar con aire la jeringa vacía y estéril. Con el vial de producto en posición vertical, conectar la jeringa al final Luerlock del Mix2Vial. Inyectar aire en el vial del producto.
11. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema, aspirando la solución en la jeringa tirando despacio del émbolo.
12. Una vez que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de la jeringa, manteniendo el émbolo en la parte inferior del sistema y desenroscar a continuación el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en el interior de la jeringa.
13. Aplique un torniquete.
14. Localizar el punto de inyección y limpiarlo con un antiséptico.
15. Pinchar la vena y asegurar el equipo de venopunción con un esparadrapo.
16. Permita que la sangre retorne hacia el extremo abierto del equipo de venopunción y conecte después la jeringa con la solución. Asegúrese de que no entre sangre en la jeringa.

17. Retire el torniquete.
18. Inyecte la solución en la vena durante varios minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La velocidad de administración se basará en la respuesta del paciente, pero no debe ser mayor de 2 ml/min (velocidad máxima de inyección).
19. Si se necesita administrar una segunda dosis, utilice una nueva jeringa con el medicamento reconstituido de la forma indicada anteriormente.
20. Si no se precisa una segunda dosis, retirar el equipo venopunción y la jeringa. Aplicar una gasa y presionar durante unos 2 minutos sobre el punto de inyección manteniendo el brazo extendido. Finalmente, aplicar un pequeño apósito adhesivo sobre la herida.

Tratamiento del sangrado

La cantidad de Helixate NexGen 1000 UI que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores, como su peso, la gravedad de su hemofilia, la localización y gravedad del sangrado, si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos y del nivel requerido de factor VIII.

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. El/ella debe ajustar siempre la dosis de este medicamento y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Helixate NexGen para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, administrada cada 2 ó 3 días. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Si el sangrado no se controla

Si su nivel de factor VIII no alcanza los niveles esperados en el plasma, o si no se puede controlar el sangrado con una dosificación aparentemente adecuada, es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII. Un médico especialista comprobará si presenta inhibidores del factor VIII.

Si estima que el efecto de este medicamento es excesivo o insuficiente, comuníquese a su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una cantidad superior de este medicamento para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento, el concentrado de factor VIIa o bien el concentrado de complejo protrombínico (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de este medicamento que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Velocidad de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento.

Generalmente, el tratamiento sustitutivo con Helixate NexGen será necesario de por vida.

Si usa más Helixate NexGen 1000 UI del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Helixate NexGen 1000 UI del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Helixate NexGen 1000 UI

- Aplique inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si quiere interrumpir el tratamiento con Helixate NexGen 1000 UI

No deje de usar Helixate NexGen sin consultarlo con su médico.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Helixate NexGen se anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones de hipersensibilidad** o shock anafiláctico (efecto adverso raro).

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, se debe **interrumpir** la inyección o perfusión y **consultar a su médico inmediatamente**.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes:

pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes sin tratamiento previo

Frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- sarpullido con o sin picor
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p.ej., sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)

Poco frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes con tratamiento previo

Raros:

pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave (que puede incluir ronchas, náuseas, urticaria, angioedema, escalofríos, sofocos, cefalea, letargo, sibilancias o dificultad para respirar, inquietud, taquicardia, hormigueo o shock anafiláctico, p. ej. opresión en el pecho,

- sensación general de malestar, mareo, náuseas y ligera bajada de tensión que puede hacer que se maree al levantarse)
- fiebre

Frecuencia no conocida:

la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- disgeusia (alteración del sentido del gusto)

Si nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección o la perfusión:

- opresión en el pecho, o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náusea

puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección o perfusión se debe **interrumpir y consultar a su médico inmediatamente**.

Anticuerpos (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Durante los estudios clínicos realizados, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos clínicamente importantes frente a las pequeñas cantidades de proteína de hámster y ratón presentes en el preparado. Existe la posibilidad de reacción alérgica a las sustancias contenidas en este medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Helixate NexGen 1000 UI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, el medicamento envasado en su embalaje exterior puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Helixate NexGen 1000 UI

Polvo:

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa) producido por tecnología de ADN recombinante.

Los **demás** componentes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa (*ver el final de la sección 2*).

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables, esterilizada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Helixate NexGen se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente. Los dispositivos necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de Helixate NexGen 1000 UI.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el usuario

Helixate NexGen 2000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Helixate NexGen 2000 UI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 2000 UI
3. Cómo usar Helixate NexGen 2000 UI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Helixate NexGen 2000 UI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Helixate NexGen 2000 UI y para qué se utiliza

Helixate NexGen 2000 UI contiene el principio activo Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen se utiliza para el tratamiento y prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand, por lo que no se debe utilizar en la enfermedad de von Willebrand.

El vial contiene un polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo, así como agua para preparaciones inyectables para su empleo en la reconstitución del contenido del vial.

El vial con el polvo contiene Helixate NexGen2000 UI (Unidades Internacionales) de octocog alfa. Tras la reconstitución con el agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 400 UI/ml de octocog alfa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 2000 UI

No use Helixate NexGen 2000 UI

- Si es alérgico a octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2*).
- Si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si tiene alguna duda sobre lo anterior, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Helixate NexGen 2000 UI.

Tenga especial cuidado con Helixate NexGen 2000 UI

- Si siente opresión en el pecho, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se maree estando de pie, es posible que esté sufriendo una reacción alérgica repentina grave (reacción anafiláctica) rara a este medicamento. Si esto ocurre, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y pida asistencia médica.
- Es posible que su médico realice alguna prueba para asegurar que la dosis que recibe de este medicamento proporciona niveles adecuados de factor VIII.
- Si la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de este medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII, por lo que su médico realizará pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que está utilizando y ello hace que el factor VIII sea menos eficaz para prevenir y controlar el sangrado.
- Si ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII y cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- Si le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, informe a su médico o farmacéutico.
- Si para la administración de Helixate NexGen va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), su médico debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Uso de Helixate NexGen 2000 UI con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos. No obstante, por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de experiencia sobre la fertilidad ni sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Helixate NexGen 2000 UI contiene sodio

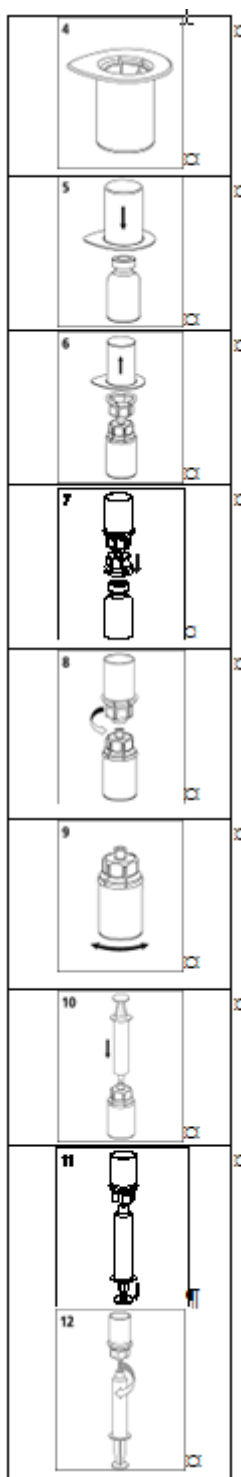
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Helixate NexGen 2000 UI

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se debe administrar únicamente por vía intravenosa, y en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

- Debe realizar la reconstitución y administración en condiciones asépticas (es decir, higiénicas y en ausencia de gérmenes). Para la reconstitución y administración de este medicamento utilice únicamente el equipo de administración incluido en el envase. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.
- Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.
- Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No usar soluciones que contengan partículas visibles o que presenten turbidez. Siga estrictamente las instrucciones de administración de Helixate NexGen 2000 UI que le dé su médico y utilice las instrucciones siguientes como guía:

Reconstitución y administración



1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada. La solución se debe preparar sobre una superficie limpia y seca.
2. Atempere los dos viales intactos, entre las manos, a una temperatura confortable (no superior a 37 °C).
3. Antes de abrir el contenedor del Mix2Vial, asegúrese que los capuchones de los viales con el polvo y de disolvente hayan sido retirados y que los tapones se hayan secado después de haberlos limpiado con una solución antiséptica.
4. Abrir el envoltorio que contiene el Mix2Vial. **No extraiga el Mix2Vial del envase blister.**
5. Colocar el vial con el disolvente sobre una superficie plana y sujetarlo firmemente. Coger el envase blister abierto que contiene el Mix2Vial y empujar firmemente **hacia abajo** el extremo del adaptador azul atravesando el tapón del vial que contiene el disolvente.
6. Retirar cuidadosamente el envase blister que contiene el Mix2Vial sujetando del borde y tirando **verticalmente** hacia arriba, asegurándose que sólo se separa el envoltorio y no el Mix2Vial.
7. Colocar el vial con el producto sobre una superficie lisa y firme. Invertir el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la punta del extremo del adaptador transparente **hacia abajo** a través del tapón de vial. El disolvente pasará automáticamente al vial con el producto.
8. Con una mano, sujetar el lado del Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del disolvente y desenroscar las dos piezas del dispositivo de transferencia. Desechar el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado.
9. Agitar suavemente el vial con producto con el adaptador transparente acoplado hasta que se haya disuelto completamente el liofilizado. No agitar. Inspeccione visualmente la presencia de partículas o un cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.
10. Llenar con aire la jeringa vacía y estéril. Con el vial de producto en posición vertical, conectar la jeringa al final Luerlock del Mix2Vial. Inyectar aire en el vial del producto.
11. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema, aspirando la solución en la jeringa tirando despacio del émbolo.
12. Una vez que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de la jeringa, manteniendo el émbolo en la parte inferior del sistema y desenroscar a continuación el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en el interior de la jeringa.
13. Aplique un torniquete.
14. Localizar el punto de inyección y limpiarlo con un antiséptico.
15. Pinchar la vena y asegurar el equipo de venopunción con un esparadrapo.
16. Permita que la sangre retorne hacia el extremo abierto del equipo de venopunción y conecte después la jeringa con la solución. Asegúrese de que no entre sangre en la jeringa.

17. Retire el torniquete.
18. Inyecte la solución en la vena durante varios minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La velocidad de administración se basará en la respuesta del paciente, pero no debe ser mayor de 2 ml/min (velocidad máxima de inyección).
19. Si se necesita administrar una segunda dosis, utilice una nueva jeringa con el medicamento reconstituido de la forma indicada anteriormente.
20. Si no se precisa una segunda dosis, retirar el equipo venopunción y la jeringa. Aplicar una gasa y presionar durante unos 2 minutos sobre el punto de inyección manteniendo el brazo extendido. Finalmente, aplicar un pequeño apósito adhesivo sobre la herida.

Tratamiento del sangrado

La cantidad de Helixate NexGen 2000 UI que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores, como su peso, la gravedad de su hemofilia, la localización y gravedad del sangrado, si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos y del nivel requerido de factor VIII.

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. El/ella debe ajustar siempre la dosis de este medicamento y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Helixate NexGen para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, administrada cada 2 ó 3 días. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Si el sangrado no se controla

Si su nivel de factor VIII no alcanza los niveles esperados en el plasma, o si no se puede controlar el sangrado con una dosificación aparentemente adecuada, es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII. Un médico especialista comprobará si presenta inhibidores del factor VIII.

Si estima que el efecto de este medicamento es excesivo o insuficiente, comuníquese a su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una cantidad superior de este medicamento para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento, el concentrado de factor VIIa o bien el concentrado de complejo protrombínico (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de este medicamento que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Velocidad de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento.

Generalmente, el tratamiento sustitutivo con Helixate NexGen será necesario de por vida.

Si usa más Helixate NexGen 2000 UI del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Helixate NexGen 2000 UI del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Helixate NexGen 2000 UI

- Aplique inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si quiere interrumpir el tratamiento con Helixate NexGen 2000 UI

No deje de usar Helixate NexGen sin consultarlo con su médico.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Helixate NexGen se anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones de hipersensibilidad** o shock anafiláctico (efecto adverso raro).

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, se debe **interrumpir** la inyección o perfusión y **consultar a su médico inmediatamente**.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes:

pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes sin tratamiento previo

Frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- sarpullido con o sin picor
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p.ej., sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)

Poco frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes con tratamiento previo

Raros:

pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave (que puede incluir ronchas, náuseas, urticaria, angioedema, escalofríos, sofocos, cefalea, letargo, sibilancias o dificultad para respirar, inquietud, taquicardia, hormigueo o shock anafiláctico, p. ej. opresión en el pecho,

- sensación general de malestar, mareo, náuseas y ligera bajada de tensión que puede hacer que se maree al levantarse)
- fiebre

Frecuencia no conocida:

la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- disgeusia (alteración del sentido del gusto)

Si nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección o la perfusión:

- opresión en el pecho, o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náusea

puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección o perfusión se debe **interrumpir y consultar a su médico inmediatamente**.

Anticuerpos (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Durante los estudios clínicos realizados, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos clínicamente importantes frente a las pequeñas cantidades de proteína de hámster y ratón presentes en el preparado. Existe la posibilidad de reacción alérgica a las sustancias contenidas en este medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Helixate NexGen 2000 UI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, el medicamento envasado en su embalaje exterior puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Helixate NexGen 2000 UI

Polvo:

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa) producido por tecnología de ADN recombinante.

Los **demás** componentes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa (*ver el final de la sección 2*).

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables, esterilizada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Helixate NexGen se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente. Los dispositivos necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de Helixate NexGen 2000 UI.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el usuario

Helixate NexGen 3000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

Factor VIII de la coagulación de origen recombinante (octocog alfa)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Helixate NexGen 3000 UI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 3000 UI
3. Cómo usar Helixate NexGen 3000 UI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Helixate NexGen 3000 UI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Helixate NexGen 3000 UI y para qué se utiliza

Helixate NexGen 3000 UI contiene el principio activo Factor VIII de la coagulación humano recombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen se utiliza para el tratamiento y prevención de la hemorragia en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

Este medicamento no contiene factor de von Willebrand, por lo que no se debe utilizar en la enfermedad de von Willebrand.

El vial contiene un polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo, así como agua para preparaciones inyectables para su empleo en la reconstitución del contenido del vial.

El vial con el polvo contiene Helixate NexGen 3000 UI (Unidades Internacionales) de octocog alfa. Tras la reconstitución con el agua para preparaciones inyectables, cada vial contiene 600 UI/ml de octocog alfa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Helixate NexGen 3000 UI

No use Helixate NexGen 3000 UI

- Si es alérgico a octocog alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6 y al final de la sección 2*).
- Si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si tiene alguna duda sobre lo anterior, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Helixate NexGen 3000 UI.

Tenga especial cuidado con Helixate NexGen 3000 UI

- Si siente opresión en el pecho, sensación de mareo, vértigo o náusea, o bien se mareo estando de pie, es posible que esté sufriendo una reacción alérgica repentina grave (reacción anafiláctica) rara a este medicamento. Si esto ocurre, interrumpa inmediatamente la administración del medicamento y pida asistencia médica.
- Es posible que su médico realice alguna prueba para asegurar que la dosis que recibe de este medicamento proporciona niveles adecuados de factor VIII.
- Si la hemorragia no se llega a controlar con su dosis habitual de este medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII, por lo que su médico realizará pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que está utilizando y ello hace que el factor VIII sea menos eficaz para prevenir y controlar el sangrado.
- Si ha desarrollado anteriormente inhibidores del factor VIII y cambia a otro medicamento de factor VIII, es posible que vuelva a desarrollar inhibidores.
- Si le han indicado que padece una enfermedad cardíaca o que tiene riesgo de padecer una enfermedad cardíaca, informe a su médico o farmacéutico.
- Si para la administración de Helixate NexGen va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), su médico debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.

Uso de Helixate NexGen 3000 UI con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos. No obstante, por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de experiencia sobre la fertilidad ni sobre el uso de Helixate NexGen durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Helixate NexGen 3000 UI contiene sodio

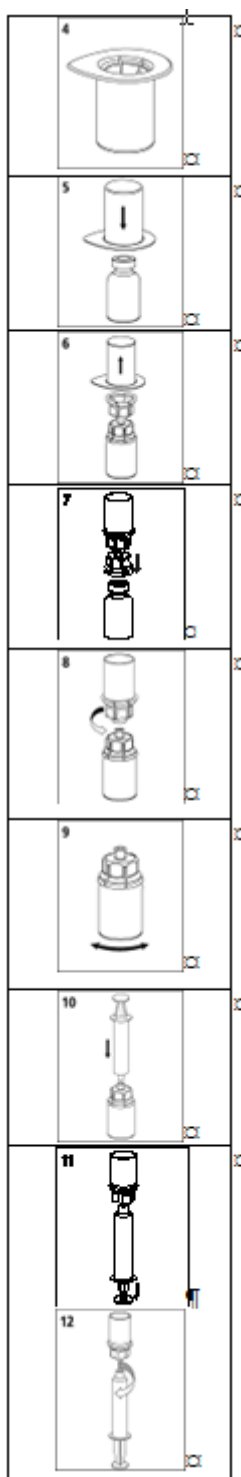
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Helixate NexGen 3000 UI

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se debe administrar únicamente por vía intravenosa, y en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

- Debe realizar la reconstitución y administración en condiciones asépticas (es decir, higiénicas y en ausencia de gérmenes). Para la reconstitución y administración de este medicamento utilice únicamente el equipo de administración incluido en el envase. Si no es posible utilizar estos componentes, consulte a su médico. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.
- Debe filtrar el medicamento reconstituido antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador Mix2vial.
- Este medicamento **no** se debe mezclar con otras soluciones para perfusión. No usar soluciones que contengan partículas visibles o que presenten turbidez. Siga estrictamente las instrucciones de administración de Helixate NexGen 3000 UI que le dé su médico y utilice las instrucciones siguientes como guía:

Reconstitución y administración



1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua templada. La solución se debe preparar sobre una superficie limpia y seca.
2. Atempere los dos viales intactos, entre las manos, a una temperatura confortable (no superior a 37 °C).
3. Antes de abrir el contenedor del Mix2Vial, asegúrese que los capuchones de los viales con el polvo y de disolvente hayan sido retirados y que los tapones se hayan secado después de haberlos limpiado con una solución antiséptica.
4. Abrir el envoltorio que contiene el Mix2Vial. **No extraiga el Mix2Vial del envase blister.**
5. Colocar el vial con el disolvente sobre una superficie plana y sujetarlo firmemente. Coger el envase blister abierto que contiene el Mix2Vial y empujar firmemente **hacia abajo** el extremo del adaptador azul atravesando el tapón del vial que contiene el disolvente.
6. Retirar cuidadosamente el envase blister que contiene el Mix2Vial sujetando del borde y tirando **verticalmente** hacia arriba, asegurándose que sólo se separa el envoltorio y no el Mix2Vial.
7. Colocar el vial con el producto sobre una superficie lisa y firme. Invertir el vial de disolvente con el Mix2Vial acoplado y empujar la punta del extremo del adaptador transparente **hacia abajo** a través del tapón de vial. El disolvente pasará automáticamente al vial con el producto.
8. Con una mano, sujetar el lado del Mix2Vial y con la otra mano sujetar el lado del disolvente y desenroscar las dos piezas del dispositivo de transferencia. Desechar el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado.
9. Agitar suavemente el vial con producto con el adaptador transparente acoplado hasta que se haya disuelto completamente el liofilizado. No agitar. Inspeccione visualmente la presencia de partículas o un cambio de color antes de la administración. No utilice soluciones turbias o que contengan partículas visibles.
10. Llenar con aire la jeringa vacía y estéril. Con el vial de producto en posición vertical, conectar la jeringa al final Luerlock del Mix2Vial. Inyectar aire en el vial del producto.
11. Manteniendo el émbolo de la jeringa presionado, invertir el sistema, aspirando la solución en la jeringa tirando despacio del émbolo.
12. Una vez que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujetar firmemente el cuerpo de la jeringa, manteniendo el émbolo en la parte inferior del sistema y desenroscar a continuación el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa. Mantenga la jeringa en posición vertical y presione el émbolo hasta que no quede aire en el interior de la jeringa.
13. Aplique un torniquete.
14. Localizar el punto de inyección y limpiarlo con un antiséptico.
15. Pinchar la vena y asegurar el equipo de venopunción con un esparadrapo.
16. Permita que la sangre retorne hacia el extremo abierto del equipo de venopunción y conecte después la jeringa con la solución. Asegúrese de que no entre sangre en la jeringa.

17. Retire el torniquete.
18. Inyecte la solución en la vena durante varios minutos, vigilando en todo momento la posición de la aguja. La velocidad de administración se basará en la respuesta del paciente, pero no debe ser mayor de 2 ml/min (velocidad máxima de inyección).
19. Si se necesita administrar una segunda dosis, utilice una nueva jeringa con el medicamento reconstituido de la forma indicada anteriormente.
20. Si no se precisa una segunda dosis, retirar el equipo venopunción y la jeringa. Aplicar una gasa y presionar durante unos 2 minutos sobre el punto de inyección manteniendo el brazo extendido. Finalmente, aplicar un pequeño apósito adhesivo sobre la herida.

Tratamiento del sangrado

La cantidad de Helixate NexGen 3000 UI que se debe usar y con qué frecuencia depende de muchos factores, como su peso, la gravedad de su hemofilia, la localización y gravedad del sangrado, si tiene inhibidores del factor VIII y la cantidad de ellos y del nivel requerido de factor VIII.

Su médico calculará la dosis de este medicamento y la frecuencia con la que se debe administrar para alcanzar el nivel necesario de actividad del factor VIII en su sangre. El/ella debe ajustar siempre la dosis de este medicamento y la frecuencia de administración, en función de sus necesidades. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Prevención del sangrado

Si está utilizando Helixate NexGen para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico calculará la dosis que le conviene. Esta dosis será normalmente de 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, administrada cada 2 ó 3 días. No obstante, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de tratamientos más cortos o dosis superiores.

Pruebas de laboratorio

Es altamente recomendable realizar las pruebas analíticas adecuadas a intervalos apropiados para comprobar que se hayan alcanzado y se mantengan en el plasma los niveles adecuados de factor VIII. En el caso concreto de las intervenciones quirúrgicas importantes, debe realizarse un control estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de la coagulación.

Si el sangrado no se controla

Si su nivel de factor VIII no alcanza los niveles esperados en el plasma, o si no se puede controlar el sangrado con una dosificación aparentemente adecuada, es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII. Un médico especialista comprobará si presenta inhibidores del factor VIII.

Si estima que el efecto de este medicamento es excesivo o insuficiente, comuníquese a su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dice que ha desarrollado inhibidores del factor VIII, podrá necesitar una cantidad superior de este medicamento para controlar el sangrado. Si esta dosis superior no lo controla, su médico podrá considerar la utilización de otro medicamento, el concentrado de factor VIIa o bien el concentrado de complejo protrombínico (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Si desea más información, hable con su médico.

No aumente la dosis de este medicamento que le han prescrito para controlar su sangrado sin consultar con su médico.

Velocidad de administración

Este medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de perfusión: 2 ml/min).

Duración del tratamiento

Su médico indicará con qué frecuencia y a qué intervalos se debe administrar este medicamento.

Generalmente, el tratamiento sustitutivo con Helixate NexGen será necesario de por vida.

Si usa más Helixate NexGen 3000 UI del que debe

No se han comunicado casos de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante. Si ha usado más Helixate NexGen 3000 UI del que debe, por favor, informe a su médico.

Si olvidó usar Helixate NexGen 3000 UI

- Aplique inmediatamente la siguiente dosis y continúe a intervalos regulares siguiendo las indicaciones de su médico.
- No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si quiere interrumpir el tratamiento con Helixate NexGen 3000 UI

No deje de usar Helixate NexGen sin consultarlo con su médico.

Documentación

Se recomienda que cada vez que utilice Helixate NexGen se anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son **reacciones de hipersensibilidad** o shock anafiláctico (efecto adverso raro).

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, se debe **interrumpir** la inyección o perfusión y **consultar a su médico inmediatamente**.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes:

pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes sin tratamiento previo

Frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- sarpullido con o sin picor
- reacciones locales en el lugar donde se ha inyectado el medicamento (p.ej., sensación de quemazón, enrojecimiento pasajero)

Poco frecuentes:

pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) en pacientes con tratamiento previo

Raros:

pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacciones alérgicas incluyendo reacción alérgica repentina grave (que puede incluir ronchas, náuseas, urticaria, angioedema, escalofríos, sofocos, cefalea, letargo, sibilancias o dificultad para respirar, inquietud, taquicardia, hormigueo o shock anafiláctico, p. ej. opresión en el pecho,

- sensación general de malestar, mareo, náuseas y ligera bajada de tensión que puede hacer que se maree al levantarse)
- fiebre

Frecuencia no conocida:

la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- disgeusia (alteración del sentido del gusto)

Si nota cualquiera de los síntomas siguientes durante la inyección o la perfusión:

- opresión en el pecho, o sensación general de malestar
- mareo
- hipotensión leve (ligera disminución de la presión arterial con sensación de mareo al levantarse)
- náusea

puede ser un signo precoz de hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección o perfusión se debe **interrumpir y consultar a su médico inmediatamente**.

Anticuerpos (Inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Durante los estudios clínicos realizados, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos clínicamente importantes frente a las pequeñas cantidades de proteína de hámster y ratón presentes en el preparado. Existe la posibilidad de reacción alérgica a las sustancias contenidas en este medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Su médico considerará realizarle algunas pruebas para controlar el desarrollo de inhibidores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Helixate NexGen 3000 UI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, el medicamento envasado en su embalaje exterior puede conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

No refrigerar la solución después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe utilizar en un plazo máximo de 3 horas. Utilizar el contenido una sola vez. Desechar la solución no utilizada.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y las cajas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa partículas o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Helixate NexGen 3000 UI

Polvo:

El principio **activo** es el factor VIII de la coagulación humano (octocog alfa) producido por tecnología de ADN recombinante.

Los **demás** componentes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa (*ver el final de la sección 2*).

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables, esterilizada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Helixate NexGen se presenta en forma de polvo y disolvente para solución inyectable; se presenta en forma de polvo o polvo compacto, de color blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución la solución es transparente. Los dispositivos necesarios para la reconstitución y administración se proporcionan en cada envase de Helixate NexGen 3000 UI.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>