

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Helixate NexGen 250 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Üks viaal sisaldab nominaalselt 250 RÜ-d inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*). Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

1 ml Helixate NexGen 250 RÜ'd sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 100 RÜ-d (250 RÜ / 2,5 ml) inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

Helixate NexGen'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Lahusti: süstevesi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit).

See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse

kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest):

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuveejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
Väiksem sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
Suurem	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Algse infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. Helixate NexGen sisaldab abiaina vähesel määral polüsorbaat 80't, mis teatavasti suurendab dj-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus Helixate NexGen'i tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Lapsed

Helixate NexGen'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi Helixate NexGen'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Helixate NexGen'i tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimismäär: 2 ml/min).

Pidev infusioon

Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Näide pideva infusiooni infusioonimäär arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemist, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäära:

$\text{kliirens} = \frac{\text{infusioonimäär}}{\text{tegelik FVIII tase}}$

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Helixate NexGen'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

A-hemofiiliaga haigete ravi teadaolev komplikatsioon on neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) moodustumine VIII faktorile. Need inhibiitorid on tavaliselt IgG immuunglobuliinid, mis on suunatud VIII faktori prokoagulantse aktiivsuse vastu, ning neid mõõdetakse Bethesda ühikutes (BÜ) 1 ml vereplasma kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkimise risk on korrelatsioonis kokkupuutega VIII faktoriga – teiste seas ka geneetiliste faktoritega – ja see risk on suurim ravi esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida ka pärast esimest 100-t ravipäeva.

On täheldatud inhibiitorite (madal tiiter) taastekke juhte pärast ühelt VIII faktori preparaadilt teisele ümber lülitumist varem ravitud rohkem kui 100-päevase eksponeerimisajaga patsientide puhul, kelle haiguskulus on täheldatud inhibiitorite avaldumist. Seetõttu on soovitatav pärast ravimpreparaadi vahetamist jälgida kõiki patsiente hoolikalt inhibiitorite tekke suhtes.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente jälgida hoolikalt inhibiitorite tekkimise suhtes, kasutades sobivaid kliinilisi jälgimismeetodeid ja laboratoorseid analüüse. Kui eeldatavat VIII faktori plasmasisaldust ei saavutata või verejooksu ei õnnestu asjakohase annusega peatada, tuleb teostada analüüs VIII faktori inhibiitorite tuvastamiseks. Kõrgema inhibiitorite tasemega patsientidel ei pruugi ravi VIII faktoriga tulemusi anda ning kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravimist peavad juhendama arstid, kellel on kogemusi hemofiiliaravi ning VIII faktori inhibiitoritega.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrge tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile Helixate NexGen'i manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Helixate NexGen'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Helixate NexGen'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu Helixate NexGen'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks Helixate NexGen'i kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Helixate NexGen ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel võivad välja kujuneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) VIII faktorile. Seisund väljendub ebapiisava ravivastusena. Sellisel juhul on soovitatav ühendust võtta hemofiiliaravile spetsialiseerunud ravisutusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (PUP, <i>previously untreated patients</i>) ja minimaalset ravi saanud patsientidel (MTP, <i>minimally treated patients</i>))*		Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi saanud patsientide kliinilistes uuringutes (PTP, <i>previously treated patients</i>) ja turuletulekujärg-setes uuringutes)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febrilne reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja pearinglus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* vt allolevat lõiku

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhibiitori tekkimine

Teatatud on inhibiitori tekkimisest eelnevalt ravi mittesaanud ja ravi saanud patsientidel (PUP-id/PTP-d) (vt lõik 4.4).

Helixate NexGen'i kasutati kliinilistes uuringutes veritsuse episoodide raviks 37-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil (PUP) ning 23-l minimaalselt ravi saanud lapsel (MTP, defineeritud kui ravi kestus ≤ 4 päeva), kellel oli jääk-FVIII:C < 2 RÜ/dl. 5-l PUP patsiendil 37-st (14%) ja 4-l MTP patsiendil 23-st (17%), kes said Helixate NexGen'i, tekkisid inhibiitorid 20 ravipäeva jooksul. Kokku tekkisid inhibiitorid 9-l haigel 60-st (15%). Üks patsient ei osalenud jälgimisperioodis ja ühel patsiendil tekkis uuringujärgsel jälgimisperioodil madalas tiitris inhibiitor.

Ühes jälgimisuuringus oli inhibiitori tekkimise esinemissagedus ravimiga Helixate NexGen (jälgiti kuni 75 ravipäeva) eelnevalt ravi mittesaanud raske A-hemofiiliaga patsientidel 64/183 (37,7%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 4 aasta jooksul jälgimise all olnud 73 eelnevalt ravi saanud patsienti (PTP, defineeritud kui ravi kestus ≥ 100 päeva), de-novo inhibiitorite teket ei täheldatud. Ulatuslikes registreerimisjärgsetes Helixate NexGen'i jälgimisuuringutes, kus osales üle 1000 patsiendi, täheldati järgnevat: vähem kui 0,2%-l PTP-st tekkisid de-novo inhibiitorid.

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite välja kujunemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. Helixate NexGen'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määr ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induksioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induksiooni kohta. Tagasiulatuvalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et Helixate NexGen'i on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle Helixate NexGen'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas Helixate NexGen'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast Helixate NexGen'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Helixate NexGen'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud Helixate NexGen'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsoonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, oktokog alfaga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

Helixate NexGen'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest Helixate NexGen'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriid

Histidiin

Polüsorbaat 80

Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kasutada võib ainult lisatud manustamiskomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib imenduda teatavate infusioonivahendite sisepinda ja ravi võib seetõttu ebaõnnestuda.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada kohe. Kui seda kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30°C juures 24 tunni jooksul.

Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja – 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõpeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Helixate NexGen'i pakendis on:

- üks viaal pulbriga (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- üks viaal lahustiga (6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli kloorbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- lisapakend, milles on:
 - 1 filtriga ülekandevahend 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 veenipunktsiooni komplekt
 - 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal
 - 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud Helixate NexGen'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Helixate NexGen'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (2,5 ml süstevesi), kasutades kaasasolevat steriilset Mix2Vial filtriga ülekandevahendit. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Helixate NexGen'i, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tuleb lahus tõmmata Mix2Vial filtriga ülekandevahendi kaudu steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse (mõlemad lisatud). Helixate NexGen tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Helixate NexGen 500 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Üks viaal sisaldab nominaalselt 500 RÜ-d inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*). Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

1 ml Helixate NexGen 500 RÜ'd sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 200 RÜ-d (500 RÜ / 2,5 ml) inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

Helixate NexGen'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Lahusti: süstevesi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit).

See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse

kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest):

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuvejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
Väiksem sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
Suurem	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Algse infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. Helixate NexGen sisaldab abiaina vähesel määral polüsorbaat 80't, mis teatavasti suurendab dj-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus Helixate NexGen'i tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Lapsed

Helixate NexGen'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi Helixate NexGen'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Helixate NexGen'i tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimismäär: 2 ml/min).

Pidev infusioon

Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Näide pideva infusiooni infusioonimäär arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemit, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäära:

$\text{kliirens} = \frac{\text{infusioonimäär}}{\text{tegelik FVIII tase}}$

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Helixate NexGen'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

A-hemofiiliaga haigete ravi teadaolev komplikatsioon on neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) moodustumine VIII faktorile. Need inhibiitorid on tavaliselt IgG immuunglobuliinid, mis on suunatud VIII faktori prokoagulantse aktiivsuse vastu, ning neid mõõdetakse Bethesda ühikutes (BÜ) 1 ml vereplasma kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkimise risk on korrelatsioonis kokkupuutega VIII faktoriga – teiste seas ka geneetiliste faktoritega – ja see risk on suurim ravi esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida ka pärast esimest 100-t ravipäeva.

On täheldatud inhibiitorite (madal tiiter) taastekke juhte pärast ühelt VIII faktori preparaadilt teisele ümber lülitumist varem ravitud rohkem kui 100-päevase eksponeerimisajaga patsientide puhul, kelle haiguskulus on täheldatud inhibiitorite avaldumist. Seetõttu on soovitatav pärast ravimpreparaadi vahetamist jälgida kõiki patsiente hoolikalt inhibiitorite tekke suhtes.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente jälgida hoolikalt inhibiitorite tekkimise suhtes, kasutades sobivaid kliinilisi jälgimismeetodeid ja laboratoorseid analüüse. Kui eeldatavat VIII faktori plasmasisaldust ei saavutata või verejooksu ei õnnestu asjakohase annusega peatada, tuleb teostada analüüs VIII faktori inhibiitorite tuvastamiseks. Kõrgema inhibiitorite tasemega patsientidel ei pruugi ravi VIII faktoriga tulemusi anda ning kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravimist peavad juhendama arstid, kellel on kogemusi hemofiiliaravi ning VIII faktori inhibiitoritega.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrge tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile Helixate NexGen'i manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Helixate NexGen'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Helixate NexGen'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu Helixate NexGen'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks Helixate NexGen'i kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Helixate NexGen ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel võivad välja kujuneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) VIII faktorile. Seisund väljendub ebapiisava ravivastusena. Sellisel juhul on soovitatav ühendust võtta hemofiiliaravile spetsialiseerunud ravisutusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (PUP, <i>previously untreated patients</i>) ja minimaalset ravi saanud patsientidel (MTP, <i>minimally treated patients</i>))*		Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi saanud patsientide kliinilistes uuringutes (PTP, <i>previously treated patients</i>) ja turuletulekujärg-setes uuringutes)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febrilne reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja pearinglus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* vt allolevat lõiku

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhibiitori tekkimine

Teatatud on inhibiitori tekkimisest eelnevalt ravi mittesaanud ja ravi saanud patsientidel (PUP-id/PTP-d) (vt lõik 4.4).

Helixate NexGen'i kasutati kliinilistes uuringutes veritsuse episoodide raviks 37-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil (PUP) ning 23-l minimaalselt ravi saanud lapsel (MTP, defineeritud kui ravi kestus ≤ 4 päeva), kellel oli jääk-FVIII:C < 2 RÜ/dl. 5-l PUP patsiendil 37-st (14%) ja 4-l MTP patsiendil 23-st (17%), kes said Helixate NexGen'i, tekkisid inhibiitorid 20 ravipäeva jooksul. Kokku tekkisid inhibiitorid 9-l haigel 60-st (15%). Üks patsient ei osalenud jälgimisperioodis ja ühel patsiendil tekkis uuringujärgsel jälgimisperioodil madalas tiitris inhibiitor.

Ühes jälgimisuuringus oli inhibiitori tekkimise esinemissagedus ravimiga Helixate NexGen (jälgiti kuni 75 ravipäeva) eelnevalt ravi mittesaanud raske A-hemofiiliaga patsientidel 64/183 (37,7%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 4 aasta jooksul jälgimise all olnud 73 eelnevalt ravi saanud patsienti (PTP, defineeritud kui ravi kestus ≥ 100 päeva), de-novo inhibiitorite teket ei täheldatud. Ulatuslikes registreerimisjärgsetes Helixate NexGen'i jälgimisuuringutes, kus osales üle 1000 patsiendi, täheldati järgnevat: vähem kui 0,2%-l PTP-st tekkisid de-novo inhibiitorid.

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite välja kujunemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. Helixate NexGen'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määr ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induksioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induksiooni kohta. Tagasiulatuvalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et Helixate NexGen'i on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle Helixate NexGen'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas Helixate NexGen'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast Helixate NexGen'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Helixate NexGen'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud Helixate NexGen'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsoonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, oktokog alfaga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

Helixate NexGen'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest Helixate NexGen'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriid

Histidiin

Polüsorbaat 80

Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kasutada võib ainult lisatud manustamiskomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib imenduda teatavate infusioonivahendite sisepinda ja ravi võib seetõttu ebaõnnestuda.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada kohe. Kui seda kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30°C juures 24 tunni jooksul.

Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja – 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõpeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Helixate NexGen'i pakendis on:

- üks viaal pulbriga (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- üks viaal lahustiga (6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli kloorbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- lisapakend, milles on:
 - 1 filtriga ülekandevahend 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 veenipunktsiooni komplekt
 - 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal
 - 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud Helixate NexGen'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Helixate NexGen'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (2,5 ml süstevesi), kasutades kaasasolevat steriilset Mix2Vial filtriga ülekandevahendit. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Helixate NexGen'i, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tuleb lahus tõmmata Mix2Vial filtriga ülekandevahendi kaudu steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse (mõlemad lisatud). Helixate NexGen tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Helixate NexGen 1000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Üks viaal sisaldab nominaalselt 1000 RÜ-d inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*). Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

1 ml Helixate NexGen 1000 RÜ'd sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ-d (1000 RÜ / 2,5 ml) inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

Helixate NexGen'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Lahusti: süstevesi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit).

See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse

kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest):

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuveejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
Väiksem sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
Suurem	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Algse infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. Helixate NexGen sisaldab abiaina vähesel määral polüsorbaat 80't, mis teatavasti suurendab dj-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus Helixate NexGen'i tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Lapsed

Helixate NexGen'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi Helixate NexGen'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Helixate NexGen'i tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimismäär: 2 ml/min).

Pidev infusioon

Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Näide pideva infusiooni infusioonimäär arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemist, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäära:

$\text{kliirens} = \frac{\text{infusioonimäär}}{\text{tegelik FVIII tase}}$

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Helixate NexGen'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

A-hemofiiliaga haigete ravi teadaolev komplikatsioon on neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) moodustumine VIII faktorile. Need inhibiitorid on tavaliselt IgG immuunglobuliinid, mis on suunatud VIII faktori prokoagulantse aktiivsuse vastu, ning neid mõõdetakse Bethesda ühikutes (BÜ) 1 ml vereplasma kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkimise risk on korrelatsioonis kokkupuutega VIII faktoriga – teiste seas ka geneetiliste faktoritega – ja see risk on suurim ravi esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida ka pärast esimest 100-t ravipäeva.

On täheldatud inhibiitorite (madal tiiter) taastekke juhte pärast ühelt VIII faktori preparaadilt teisele ümber lülitumist varem ravitud rohkem kui 100-päevase eksponeerimisajaga patsientide puhul, kelle haiguskulus on täheldatud inhibiitorite avaldumist. Seetõttu on soovitatav pärast ravimpreparaadi vahetamist jälgida kõiki patsiente hoolikalt inhibiitorite tekke suhtes.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente jälgida hoolikalt inhibiitorite tekkimise suhtes, kasutades sobivaid kliinilisi jälgimismeetodeid ja laboratoorseid analüüse. Kui eeldatavat VIII faktori plasmasisaldust ei saavutata või verejooksu ei õnnestu asjakohase annusega peatada, tuleb teostada analüüs VIII faktori inhibiitorite tuvastamiseks. Kõrgema inhibiitorite tasemega patsientidel ei pruugi ravi VIII faktoriga tulemusi anda ning kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravimist peavad juhendama arstid, kellel on kogemusi hemofiiliaravi ning VIII faktori inhibiitoritega.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkemiski, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrge tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile Helixate NexGen'i manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Helixate NexGen'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Helixate NexGen'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu Helixate NexGen'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks Helixate NexGen'i kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Helixate NexGen ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel võivad välja kujuneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) VIII faktorile. Seisund väljendub ebapiisava ravivastusena. Sellisel juhul on soovitatav ühendust võtta hemofiiliaravile spetsialiseerunud ravisutusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (PUP, <i>previously untreated patients</i>) ja minimaalset ravi saanud patsientidel (MTP, <i>minimally treated patients</i>))*		Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi saanud patsientide kliinilistes uuringutes (PTP, <i>previously treated patients</i>) ja turuletulekujärg-setes uuringutes)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febrilne reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja pearinglus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* vt allolevat lõiku

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhibiitori tekkimine

Teatatud on inhibiitori tekkimisest eelnevalt ravi mittesaanud ja ravi saanud patsientidel (PUP-id/PTP-d) (vt lõik 4.4).

Helixate NexGen'i kasutati kliinilistes uuringutes veritsuse episoodide raviks 37-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil (PUP) ning 23-l minimaalselt ravi saanud lapsel (MTP, defineeritud kui ravi kestus ≤ 4 päeva), kellel oli jääk-FVIII:C < 2 RÜ/dl. 5-l PUP patsiendil 37-st (14%) ja 4-l MTP patsiendil 23-st (17%), kes said Helixate NexGen'i, tekkisid inhibiitorid 20 ravipäeva jooksul. Kokku tekkisid inhibiitorid 9-l haigel 60-st (15%). Üks patsient ei osalenud jälgimisperioodis ja ühel patsiendil tekkis uuringujärgsel jälgimisperioodil madalas tiitris inhibiitor.

Ühes jälgimisuuringus oli inhibiitori tekkimise esinemissagedus ravimiga Helixate NexGen (jälgiti kuni 75 ravipäeva) eelnevalt ravi mittesaanud raske A-hemofiiliaga patsientidel 64/183 (37,7%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 4 aasta jooksul jälgimise all olnud 73 eelnevalt ravi saanud patsienti (PTP, defineeritud kui ravi kestus ≥ 100 päeva), de-novo inhibiitorite teket ei täheldatud. Ulatuslikes registreerimisjärgsetes Helixate NexGen'i jälgimisuuringutes, kus osales üle 1000 patsiendi, täheldati järgnevat: vähem kui 0,2%-l PTP-st tekkisid de-novo inhibiitorid.

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite välja kujunemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. Helixate NexGen'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määr ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induksioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induksiooni kohta. Tagasiulatuvalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et Helixate NexGen'i on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle Helixate NexGen'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas Helixate NexGen'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast Helixate NexGen'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Helixate NexGen'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud Helixate NexGen'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsoonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, oktokog alfaga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

Helixate NexGen'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest Helixate NexGen'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriid

Histidiin

Polüsorbaat 80

Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kasutada võib ainult lisatud manustamiskomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib imenduda teatavate infusioonivahendite sisepinda ja ravi võib seetõttu ebaõnnestuda.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada kohe. Kui seda kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30°C juures 24 tunni jooksul.

Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja – 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõpeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Helixate NexGen'i pakendis on:

- üks viaal pulbriga (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- üks viaal lahustiga (6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli kloorbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- lisapakend, milles on:
 - 1 filtriga ülekandevahend 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 veenipunktsiooni komplekt
 - 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal
 - 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud Helixate NexGen'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Helixate NexGen'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (2,5 ml süstevesi), kasutades kaasasolevat steriilset Mix2Vial filtriga ülekandevahendit. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Helixate NexGen'i, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tuleb lahus tõmmata Mix2Vial filtriga ülekandevahendi kaudu steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse (mõlemad lisatud). Helixate NexGen tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Helixate NexGen 2000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Üks viaal sisaldab nominaalselt 2000 RÜ-d inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*). Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

1 ml Helixate NexGen 2000 RÜ'd sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ-d (2000 RÜ / 5,0 ml) inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

Helixate NexGen'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Lahusti: süstevesi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit).

See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse

kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest):

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuvejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
Väiksem sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
Suurem	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutada vajalikuks kasutada arvatutust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Algse infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. Helixate NexGen sisaldab abiainena vähesel määral polüsorbaat 80't, mis teatavasti suurendab dj-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus Helixate NexGen'i tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Lapsed

Helixate NexGen'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi Helixate NexGen'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Helixate NexGen'i tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimismäär: 2 ml/min).

Pidev infusioon

Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Näide pideva infusiooni infusioonimäär arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemit, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäära:

$\text{kliirens} = \frac{\text{infusioonimäär}}{\text{tegelik FVIII tase}}$

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Helixate NexGen'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

A-hemofiiliaga haigete ravi teadaolev komplikatsioon on neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) moodustumine VIII faktorile. Need inhibiitorid on tavaliselt IgG immuunglobuliinid, mis on suunatud VIII faktori prokoagulantse aktiivsuse vastu, ning neid mõõdetakse Bethesda ühikutes (BÜ) 1 ml vereplasma kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkimise risk on korrelatsioonis kokkupuutega VIII faktoriga – teiste seas ka geneetiliste faktoritega – ja see risk on suurim ravi esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida ka pärast esimest 100-t ravipäeva.

On täheldatud inhibiitorite (madal tiiter) taastekke juhte pärast ühelt VIII faktori preparaadilt teisele ümber lülitumist varem ravitud rohkem kui 100-päevase eksponeerimisajaga patsientide puhul, kelle haiguskulus on täheldatud inhibiitorite avaldumist. Seetõttu on soovitatav pärast ravimpreparaadi vahetamist jälgida kõiki patsiente hoolikalt inhibiitorite tekke suhtes.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente jälgida hoolikalt inhibiitorite tekkimise suhtes, kasutades sobivaid kliinilisi jälgimismeetodeid ja laboratoorseid analüüse. Kui eeldatavat VIII faktori plasmasisaldust ei saavutata või verejooksu ei õnnestu asjakohase annusega peatada, tuleb teostada analüüs VIII faktori inhibiitorite tuvastamiseks. Kõrgema inhibiitorite tasemega patsientidel ei pruugi ravi VIII faktoriga tulemusi anda ning kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravimist peavad juhendama arstid, kellel on kogemusi hemofiiliaravi ning VIII faktori inhibiitoritega.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimisk, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrge tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile Helixate NexGen'i manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Helixate NexGen'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Helixate NexGen'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu Helixate NexGen'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks Helixate NexGen'i kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Helixate NexGen ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel võivad välja kujuneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) VIII faktorile. Seisund väljendub ebapiisava ravivastusena. Sellisel juhul on soovitatav ühendust võtta hemofiiliaravile spetsialiseerunud ravisutusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (PUP, <i>previously untreated patients</i>) ja minimaalset ravi saanud patsientidel (MTP, <i>minimally treated patients</i>))*		Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi saanud patsientide kliinilistes uuringutes (PTP, <i>previously treated patients</i>) ja turuletulekujärg-setes uuringutes)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febrilne reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja pearinglus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* vt allolevat lõiku

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhibiitori tekkimine

Teatatud on inhibiitori tekkimisest eelnevalt ravi mittesaanud ja ravi saanud patsientidel (PUP-id/PTP-d) (vt lõik 4.4).

Helixate NexGen'i kasutati kliinilistes uuringutes veritsuse episoodide raviks 37-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil (PUP) ning 23-l minimaalselt ravi saanud lapsel (MTP, defineeritud kui ravi kestus ≤ 4 päeva), kellel oli jääk-FVIII:C < 2 RÜ/dl. 5-l PUP patsiendil 37-st (14%) ja 4-l MTP patsiendil 23-st (17%), kes said Helixate NexGen'i, tekkisid inhibiitorid 20 ravipäeva jooksul. Kokku tekkisid inhibiitorid 9-l haigel 60-st (15%). Üks patsient ei osalenud jälgimisperioodis ja ühel patsiendil tekkis uuringujärgsel jälgimisperioodil madalas tiitris inhibiitor.

Ühes jälgimisuuringus oli inhibiitori tekkimise esinemissagedus ravimiga Helixate NexGen (jälgiti kuni 75 ravipäeva) eelnevalt ravi mittesaanud raske A-hemofiiliaga patsientidel 64/183 (37,7%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 4 aasta jooksul jälgimise all olnud 73 eelnevalt ravi saanud patsienti (PTP, defineeritud kui ravi kestus ≥ 100 päeva), de-novo inhibiitorite teket ei täheldatud. Ulatuslikes registreerimisjärgsetes Helixate NexGen'i jälgimisuuringutes, kus osales üle 1000 patsiendi, täheldati järgnevat: vähem kui 0,2%-l PTP-st tekkisid de-novo inhibiitorid.

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite välja kujunemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. Helixate NexGen'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määr ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induksioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induksiooni kohta. Tagasiulatuvalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et Helixate NexGen'i on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle Helixate NexGen'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas Helixate NexGen'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast Helixate NexGen'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Helixate NexGen'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud Helixate NexGen'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsioonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, oktokog alfaga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

Helixate NexGen'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest Helixate NexGen'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriid

Histidiin

Polüsorbaat 80

Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kasutada võib ainult lisatud manustamiskomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib imenduda teatavate infusioonivahendite sisepinda ja ravi võib seetõttu ebaõnnestuda.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada kohe. Kui seda kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30°C juures 24 tunni jooksul.

Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja – 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõpeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Helixate NexGen'i pakendis on:

- üks viaal pulbriga (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- üks viaal lahustiga (6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli kloorbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- lisapakend, milles on:
 - 1 filtriga ülekandevahend 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 veenipunktsiooni komplekt
 - 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal
 - 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud Helixate NexGen'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Helixate NexGen'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (5,0 ml süstevesi), kasutades kaasasolevat steriilset Mix2Vial filtriga ülekandevahendit. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Helixate NexGen'i, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tuleb lahus tõmmata Mix2Vial filtriga ülekandevahendi kaudu steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse (mõlemad lisatud). Helixate NexGen tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Helixate NexGen 3000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Üks viaal sisaldab nominaalselt 3000 RÜ-d inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*). Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

1 ml Helixate NexGen 3000 RÜ'd sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 600 RÜ-d (3000 RÜ / 5,0 ml) inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

Helixate NexGen'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Lahusti: süstevesi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit).

See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse

kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest):

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuveejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
Väiksem sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
Suurem	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Algse infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. Helixate NexGen sisaldab abiaienena vähesel määral polüsorbaat 80't, mis teatavasti suurendab dj-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus Helixate NexGen'i tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Lapsed

Helixate NexGen'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi Helixate NexGen'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Helixate NexGen'i tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimismäär: 2 ml/min).

Pidev infusioon

Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Näide pideva infusiooni infusioonimäär arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemist, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäära:

$\text{kliirens} = \frac{\text{infusioonimäär}}{\text{tegelik FVIII tase}}$

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Helixate NexGen'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

A-hemofiiliaga haigete ravi teadaolev komplikatsioon on neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) moodustumine VIII faktorile. Need inhibiitorid on tavaliselt IgG immuunglobuliinid, mis on suunatud VIII faktori prokoagulantse aktiivsuse vastu, ning neid mõõdetakse Bethesda ühikutes (BÜ) 1 ml vereplasma kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkimise risk on korrelatsioonis kokkupuutega VIII faktoriga – teiste seas ka geneetiliste faktoritega – ja see risk on suurim ravi esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida ka pärast esimest 100-t ravipäeva.

On täheldatud inhibiitorite (madal tiiter) taastekke juhte pärast ühelt VIII faktori preparaadilt teisele ümber lülitumist varem ravitud rohkem kui 100-päevase eksponeerimisajaga patsientide puhul, kelle haiguskulus on täheldatud inhibiitorite avaldumist. Seetõttu on soovitatav pärast ravimpreparaadi vahetamist jälgida kõiki patsiente hoolikalt inhibiitorite tekke suhtes.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente jälgida hoolikalt inhibiitorite tekkimise suhtes, kasutades sobivaid kliinilisi jälgimismeetodeid ja laboratoorseid analüüse. Kui eeldatavat VIII faktori plasmasisaldust ei saavutata või verejooksu ei õnnestu asjakohase annusega peatada, tuleb teostada analüüs VIII faktori inhibiitorite tuvastamiseks. Kõrgema inhibiitorite tasemega patsientidel ei pruugi ravi VIII faktoriga tulemusi anda ning kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravimist peavad juhendama arstid, kellel on kogemusi hemofiiliaravi ning VIII faktori inhibiitoritega.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkemiski, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrge tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile Helixate NexGen'i manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Helixate NexGen'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Helixate NexGen'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu Helixate NexGen'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks Helixate NexGen'i kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Helixate NexGen ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel võivad välja kujuneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) VIII faktorile. Seisund väljendub ebapiisava ravivastusena. Sellisel juhul on soovitatav ühendust võtta hemofiiliaravile spetsialiseerunud ravisutusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (PUP, <i>previously untreated patients</i>) ja minimaalset ravi saanud patsientidel (MTP, <i>minimally treated patients</i>))*		Inhibiitori tekkimine VIII faktorile (antud teada eelnevalt ravi saanud patsientide kliinilistes uuringutes (PTP, <i>previously treated patients</i>) ja turuletulekujärg-setes uuringutes)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febrilne reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja pearinglus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* vt allolevat lõiku

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhibiitori tekkimine

Teatatud on inhibiitori tekkimisest eelnevalt ravi mittesaanud ja ravi saanud patsientidel (PUP-id/PTP-d) (vt lõik 4.4).

Helixate NexGen'i kasutati kliinilistes uuringutes veritsuse episoodide raviks 37-l eelnevalt ravi mittesaanud patsiendil (PUP) ning 23-l minimaalselt ravi saanud lapsel (MTP, defineeritud kui ravi kestus ≤ 4 päeva), kellel oli jääk-FVIII:C < 2 RÜ/dl. 5-l PUP patsiendil 37-st (14%) ja 4-l MTP patsiendil 23-st (17%), kes said Helixate NexGen'i, tekkisid inhibiitorid 20 ravipäeva jooksul. Kokku tekkisid inhibiitorid 9-l haigel 60-st (15%). Üks patsient ei osalenud jälgimisperioodis ja ühel patsiendil tekkis uuringujärgsel jälgimisperioodil madalas tiitris inhibiitor.

Ühes jälgimisuuringus oli inhibiitori tekkimise esinemissagedus ravimiga Helixate NexGen (jälgiti kuni 75 ravipäeva) eelnevalt ravi mittesaanud raske A-hemofiiliaga patsientidel 64/183 (37,7%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 4 aasta jooksul jälgimise all olnud 73 eelnevalt ravi saanud patsienti (PTP, defineeritud kui ravi kestus ≥ 100 päeva), de-novo inhibiitorite teket ei täheldatud. Ulatuslikes registreerimisjärgsetes Helixate NexGen'i jälgimisuuringutes, kus osales üle 1000 patsiendi, täheldati järgnevat: vähem kui 0,2%-l PTP-st tekkisid de-novo inhibiitorid.

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite välja kujunemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. Helixate NexGen'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määr ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et Helixate NexGen'i võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induksioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induksiooni kohta. Tagasiulatuvalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et Helixate NexGen'i on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle Helixate NexGen'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas Helixate NexGen'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast Helixate NexGen'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Helixate NexGen'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud Helixate NexGen'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsoonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, oktokog alfaga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

Helixate NexGen'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest Helixate NexGen'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriid

Histidiin

Polüsorbaat 80

Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kasutada võib ainult lisatud manustamiskomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib imenduda teatavate infusioonivahendite sisepinda ja ravi võib seetõttu ebaõnnestuda.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada kohe. Kui seda kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30°C juures 24 tunni jooksul.

Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja – 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõpeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Helixate NexGen'i pakendis on:

- üks viaal pulbriga (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- üks viaal lahustiga (6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli kloorbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga)
- lisapakend, milles on:
 - 1 filtriga ülekandevahend 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 veenipunktsiooni komplekt
 - 1 ühekordselt kasutatav 5 ml süstal
 - 2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud Helixate NexGen'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Helixate NexGen'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (5,0 ml süstevesi), kasutades kaasasolevat steriilset Mix2Vial filtriga ülekandevahendit. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Helixate NexGen'i, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tuleb lahus tõmmata Mix2Vial filtriga ülekandevahendi kaudu steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse (mõlemad lisatud). Helixate NexGen tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

Bayer Corporation (litsentsi valdaja)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalil avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Helixate NexGen 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 100 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks

1 viaal 2,5 ml süsteveega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25°C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Helixate NexGen 250

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Helixate NexGen 250 RÜ süstelahuse pulber

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 100 RÜ/ml).

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL 2,5 ML SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Helixate NexGeni lahustamise kohta vt pakendi lehelt. Kasutage kogu sisu ära.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Helixate NexGen 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 200 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks

1 viaal 2,5 ml süsteveega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25°C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Helixate NexGen 500

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Helixate NexGen 500 RÜ süstelahuse pulber

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 200 RÜ/ml).

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL 2,5 ML SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Helixate NexGeni lahustamise kohta vt pakendi lehelt. Kasutage kogu sisu ära.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Helixate NexGen 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1000 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks

1 viaal 2,5 ml süsteveega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25°C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Helixate NexGen 1000

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Helixate NexGen 1000 RÜ süstelahuse pulber

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL 2,5 ML SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Helixate NexGeni lahustamise kohta vt pakendi lehelt. Kasutage kogu sisu ära.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Helixate NexGen 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 2000 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks

1 viaal 5,0 ml süsteveega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25°C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Helixate NexGen 2000

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Helixate NexGen 2000 RÜ süstelahuse pulber

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2000 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL 5,0 ML SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Helixate NexGeni lahustamise kohta vt pakendi lehelt. Kasutage kogu sisu ära.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5,0 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Helixate NexGen 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 3000 RÜ oktokog alfa (pärast lahustamist 600 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks

1 viaal 5,0 ml süsteveega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25°C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/144/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Helixate NexGen 3000

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Helixate NexGen 3000 RÜ süstelahuse pulber

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3000 RÜ oktokog alfat (pärast lahustamist 600 RÜ/ml).

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL 5,0 ML SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Helixate NexGeni lahustamise kohta vt pakendi lehelt. Kasutage kogu sisu ära.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5,0 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Helixate NexGen 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Helixate NexGen 250 RÜ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 250 RÜ kasutamist
3. Kuidas Helixate NexGen 250 RÜ-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Helixate NexGen 250 RÜ-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Helixate NexGen 250 RÜ ja milleks seda kasutatakse

Helixate NexGen 250 RÜ sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII koagulatsioonifaktorit (*octocogum alfa*).

Helixate NexGen'i kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

Viaal sisaldab kuiva, valge kuni kergelt kollaka värvusega pulbrit või tükki ning ka süstevett, mida tuleb kasutada viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel.

Pulbriga viaal sisaldab 250 RÜ-d (rahvusvaheline ühik) oktokog-alfat. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal oktokog-alfat 100 RÜ/ml.

2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 250 RÜ kasutamist

Ärge kasutage Helixate NexGen 250 RÜ -d

- kui olete oktokog-alfa või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud *lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus*) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Helixate NexGen 250 RÜ kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Helixate NexGen 250 RÜ

- Kui tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole.

- Arst võib teha analüüsi, et määrata kindlaks, kas teie selle ravimi annusest piisab VIII faktori piisava taseme tagamiseks.
- Kui teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad olla moodustunud VIII faktori inhibiitorid ja arst võib teha teile selle kindlaks määramiseks analüüsi. VIII faktori inhibiitorid on antikehad veres, mis blokeerivad kasutatavat VIII faktorit. Need vähendavad VIII faktori toimet verejooksude ennetamisel ja kontrollimisel.
- Kui teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti.
- Kui teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tuleb Helixate NexGen'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD), tuleb teie arstil arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe tekkimise (tromboos) ohuga.

Muud ravimid ja Helixate NexGen 250 RÜ

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või Helixate NexGen 250 RÜ kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

Helixate NexGen 250 RÜ sisaldab naatriumit

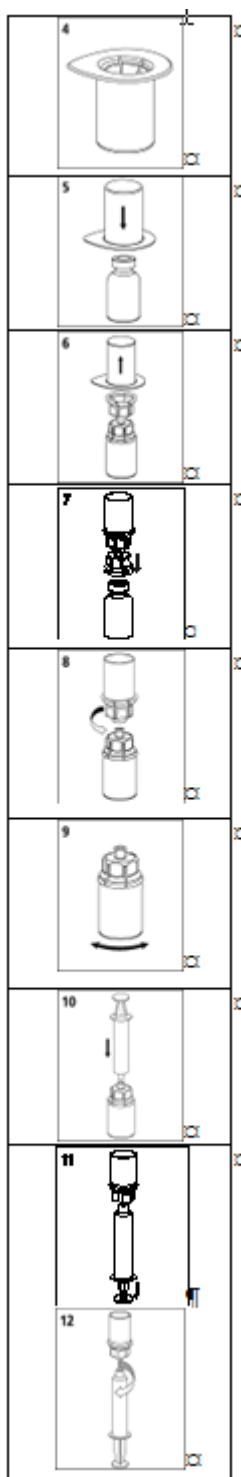
Ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Helixate NexGen 250 RÜ-d kasutada

- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- See ravim on ettenähtud ainult intravenoosseks manustamiseks ja seda tuleks manustada 3 tunni jooksul pärast lahustamist.
- Te peate ravimi lahustama ja manustama aseptilistes (st puhastes ja mikroobivabades) tingimustes. Kasutage lahustamiseks ja manustamiseks ainult selle ravimi iga pakendiga kaasas olevaid meditsiinivahendeid. Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.
- Te peate lahustatud ravimi enne manustamist filtreerima, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

- Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused. Järgige alati täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage allpool toodud kasutamiseõpetust:

Lahuse valmistamine ja manustamine



1. Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.
2. Soojendage mõlemat avamata viaali pihus kuni sobiva temperatuurini (mitte üle 37°C).
3. Kontrollige, et olete pulbri ja lahusti viaali korgikatted eemaldanud, puhastage korgid antiseptikuga ning veenduge, et need on korralikult kuivanud, enne kui te Mix2Vial pakendi avate.
4. Mix2Vial pakendi avamiseks eemaldage selle kate. **Ärge** võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
5. Asetage lahustiviaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kindlalt käes. Võtke blisterpakendis olev Mix2Vial teise kätte ning vajutage sinine adapteriots **otse alla** läbi lahustiviaali korgi.
6. Eemaldage ettevaatlikult Mix2Vial seadmelt blisterpakend, hoides selle äärest kinni ja tõmmates seda **vertikaalselt** ülespoole. Kontrollige, et tõmbate ära vaid blisterpakendi ja mitte Mix2Vial-i seadme.
7. Asetage pulbriviaal tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahustiga ja Mix2Viali komplektiga viaal ümber ja suruge läbipaistev adapteriots **otse alla** läbi pulbriviaali korgi. Lahusti liigub automaatselt pulbriviaali.
8. Hoidke ühe käega kinni Mix2Vial-seadme pulbriviaali poolsest osast ja teise käega lahustiviaali poolsest osast ning keerake seade lahti kaheks osaks. Visake lahustiviaal koos selle külge kinnitatud Mix2Viali sinise adapteriga ära.
9. Keerutage läbipaistva adapteriga viaali õrnalt aine täieliku lahustumiseni. Ärge viaali loksutage! Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused.
10. Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhku. Hoidke pulbriviaali püsti ja ühendage süstal Mix2Viali hõõrdlukuga. Süstige õhk pulbriviaali.
11. Nüüd pöörake pulbriviaal ja süstal kolbi lõpuni sisse vajutades tagurpidi asendisse ja kandke alaspidi pööratud viaalist kogu lahus süstlakolbi aeglaselt välja tõmmates süstlasse tagasi.
12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke süstlatoru kindlalt käes (nii, et kolviosa on allpool) ning eemaldage Mix2Vial-seadme läbipaistev adapter süstlalt. Hoidke süstal püsti ja vajutage kolvile, kuni süstlasse ei jää enam õhku.
13. Pange žgutt peale.
14. Valige süstekoht ja valmistage see antiseptiliselt ette.
15. Punkteerige veen ja kinnitage veenipunktsiooni komplekt plaastriga.
16. Laske verel voolata veenipunktsiooni komplekti avatud otsa ning ühendage seejärel lahusega süstal. Kindlustage, et veri ei siseneks süstlasse.
17. Eemaldage žgutt.
18. Süstige lahust veenisiselt mitme minuti jooksul, jälgides nõela asendit. Manustamiskiirus tuleks valida olenevalt patsiendi enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui maksimaalne süstimiskiirus 2 ml/min.

19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja vastavalt eespool esitatud kirjeldusele lahustatud toodet.
20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke lappi tugevasti süstekohal väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Lõpuks pange haavale väike rõhkside.

Veritsuse ravi

See, kui palju ja kui sageli Helixate NexGen 250 RÜ -d kasutada, sõltub paljudest teguritest, näiteks teie kehakaalust, hemofiilia raskusastmest, verejooksu kohast ja raskusastmest, sellest, kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitori tiiter ja vajalik VIII faktori tase.

Teie arst arvutab selle ravimi annuse ja selle kasutamise sageduse VIII faktori aktiivsuse vajaliku taseme saavutamiseks teie veres.

Arst peaks kohandama selle ravimi manustatava koguse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvutatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Helixate NexGen'i verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ-t oktokog alfat 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid ravisid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide ravis kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Manustamiskiirus

Seda ravimit tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleb valida olenevalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus: 2 ml/min).

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste vaheaegadega tuleb seda ravimit manustada.

Asendusravi Helixate NexGen 250 RÜ-ga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kui te kasutate Helixate NexGen 250 RÜ-d rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud Helixate NexGen 250 RÜ-d rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Helixate NexGen 250 RÜ-d kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega vastavalt arsti juhistele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te soovite lõpetada Helixate NexGen 250 RÜ kasutamise

Ärge lõpetage Helixate NexGen 250 RÜ kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate Helixate NexGen'i, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Võimalike kõrvaltoimete loend

Väga sage

võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt mitteravitud patsientidel.

Sage

võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st:

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Aeg-ajalt

võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt ravitud patsientidel.

Harv

võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000st:

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahunemine, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata

sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- maitsetundlikkuse muutus.

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);

- iiveldus;
- võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada**.
Pöörduge kohe arsti poole.

Antikehad (inhibiitorid)

Neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori suhtes (inhibiitorid) on teadaolev tüsistus A-hemofiiliaga patsientide ravis. Arst võib soovida teha analüüse inhibiitorite tekkimise jälgimise jaoks.

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Helixate NexGen 250 RÜ-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12 kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Helixate NexGen 250 RÜ sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi, steriliseeritud.

Kuidas Helixate NexGen 250 RÜ välja näeb ja pakendi sisu

Helixate NexGen pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga Helixate NexGen 250 RÜ pakendiga on kaasas meditsiinivahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Müügiloa hoidja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Helixate NexGen 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Helixate NexGen 500 RÜ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 500 RÜ kasutamist
3. Kuidas Helixate NexGen 500 RÜ-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Helixate NexGen 500 RÜ-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Helixate NexGen 500 RÜ ja milleks seda kasutatakse

Helixate NexGen 500 RÜ sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII koagulatsioonifaktorit (*octocogum alfa*).

Helixate NexGen'i kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

Viaal sisaldab kuiva, valge kuni kergelt kollaka värvusega pulbrit või tükki ning ka süstevett, mida tuleb kasutada viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel.

Pulbriga viaal sisaldab 500 RÜ-d (rahvusvaheline ühik) oktokog-alfat. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal oktokog-alfat 200 RÜ/ml.

2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 500 RÜ kasutamist

Ärge kasutage Helixate NexGen 500 RÜ -d

- kui olete oktokog-alfa või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud *lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus*) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Helixate NexGen 500 RÜ kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Helixate NexGen 500 RÜ

- Kui tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole.

- Arst võib teha analüüsi, et määrata kindlaks, kas teie selle ravimi annusest piisab VIII faktori piisava taseme tagamiseks.
- Kui teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad olla moodustunud VIII faktori inhibiitorid ja arst võib teha teile selle kindlaks määramiseks analüüsi. VIII faktori inhibiitorid on antikehad veres, mis blokeerivad kasutatavat VIII faktorit. Need vähendavad VIII faktori toimet verejooksude ennetamisel ja kontrollimisel.
- Kui teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti.
- Kui teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tuleb Helixate NexGen'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD), tuleb teie arstil arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe tekkimise (tromboos) ohuga.

Muud ravimid ja Helixate NexGen 500 RÜ

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või Helixate NexGen 500 RÜ kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

Helixate NexGen 500 RÜ sisaldab naatriumit

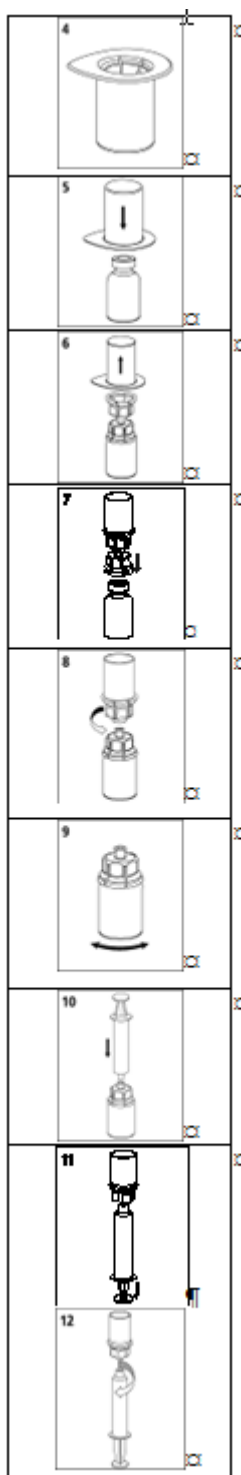
Ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Helixate NexGen 500 RÜ-d kasutada

- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- See ravim on ettenähtud ainult intravenoosseks manustamiseks ja seda tuleks manustada 3 tunni jooksul pärast lahustamist.
- Te peate ravimi lahustama ja manustama aseptilistes (st puhastes ja mikroobivabades) tingimustes. Kasutage lahustamiseks ja manustamiseks ainult selle ravimi iga pakendiga kaasas olevaid meditsiinivahendeid. Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.
- Te peate lahustatud ravimi enne manustamist filtreerima, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

- Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused. Järgige alati täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage allpool toodud kasutamiseõpetust:

Lahuse valmistamine ja manustamine



1. Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.
2. Soojendage mõlemat avamata viaali pihus kuni sobiva temperatuurini (mitte üle 37°C).
3. Kontrollige, et olete pulbri ja lahusti viaali korgikatted eemaldanud, puhastage korgid antiseptikuga ning veenduge, et need on korralikult kuivanud, enne kui te Mix2Vial pakendi avate.
4. Mix2Vial pakendi avamiseks eemaldage selle kate. **Ärge** võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
5. Asetage lahustiviaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kindlalt käes. Võtke blisterpakendis olev Mix2Vial teise kätte ning vajutage sinine adapteriots **otse alla** läbi lahustiviaali korgi.
6. Eemaldage ettevaatlikult Mix2Vial seadmelt blisterpakend, hoides selle äärest kinni ja tõmmates seda **vertikaalselt** ülespoole. Kontrollige, et tõmbate ära vaid blisterpakendi ja mitte Mix2Vial-i seadme.
7. Asetage pulbriviaal tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahustiga ja Mix2Viali komplektiga viaal ümber ja suruge läbipaistev adapteriots **otse alla** läbi pulbriviaali korgi. Lahusti liigub automaatselt pulbriviaali.
8. Hoidke ühe käega kinni Mix2Vial-seadme pulbriviaali poolsest osast ja teise käega lahustiviaali poolsest osast ning keerake seade lahti kaheks osaks. Visake lahustiviaal koos selle külge kinnitatud Mix2Viali sinise adapteriga ära.
9. Keerutage läbipaistva adapteriga viaali õrnalt aine täieliku lahustumiseni. Ärge viaali loksutage! Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused.
10. Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhku. Hoidke pulbriviaali püsti ja ühendage süstal Mix2Viali hõõrdlukuga. Süstige õhk pulbriviaali.
11. Nüüd pöörake pulbriviaal ja süstal kolbi lõpuni sisse vajutades tagurpidi asendisse ja kandke alaspidi pööratud viaalist kogu lahus süstlakolbi aeglaselt välja tõmmates süstlasse tagasi.
12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke süstlatoru kindlalt käes (nii, et kolviosa on allpool) ning eemaldage Mix2Vial-seadme läbipaistev adapter süstlalt. Hoidke süstal püsti ja vajutage kolvile, kuni süstlasse ei jää enam õhku.
13. Pange žgutt peale.
14. Valige süstekoht ja valmistage see antiseptiliselt ette.
15. Punkteerige veen ja kinnitage veenipunktsiooni komplekt plaastriga.
16. Laske verel voolata veenipunktsiooni komplekti avatud otsa ning ühendage seejärel lahusega süstal. Kindlustage, et veri ei siseneks süstlasse.
17. Eemaldage žgutt.
18. Süstige lahust veenisiselt mitme minuti jooksul, jälgides nõela asendit. Manustamiskiirus tuleks valida olenevalt patsiendi enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui maksimaalne süstimiskiirus 2 ml/min.

19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja vastavalt eespool esitatud kirjeldusele lahustatud toodet.
20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke lappi tugevasti süstekohal väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Lõpuks pange haavale väike rõhkside.

Veritsuse ravi

See, kui palju ja kui sageli Helixate NexGen 500 RÜ -d kasutada, sõltub paljudest teguritest, näiteks teie kehakaalust, hemofiilia raskusastmest, verejooksu kohast ja raskusastmest, sellest, kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitori tiiter ja vajalik VIII faktori tase.

Teie arst arvutab selle ravimi annuse ja selle kasutamise sageduse VIII faktori aktiivsuse vajaliku taseme saavutamiseks teie veres.

Arst peaks kohandama selle ravimi manustatava koguse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvutatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Helixate NexGen'i verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ-t oktokog alfat 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid raviseid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide raviseid kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Manustamiskiirus

Seda ravimit tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleb valida olenevalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus: 2 ml/min).

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste vaheaegadega tuleb seda ravimit manustada.

Asendusravi Helixate NexGen 500 RÜ-ga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kui te kasutate Helixate NexGen 500 RÜ-d rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud Helixate NexGen 500 RÜ-d rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Helixate NexGen 500 RÜ-d kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega vastavalt arsti juhistele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te soovite lõpetada Helixate NexGen 500 RÜ kasutamise

Ärge lõpetage Helixate NexGen 500 RÜ kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate Helixate NexGen'i, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Võimalike kõrvaltoimete loend

Väga sage

võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt mitteravitud patsientidel.

Sage

võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st:

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Aeg-ajalt

võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt ravitud patsientidel.

Harv

võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000st:

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahunemine, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata

sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- maitsetundlikkuse muutus.

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);

- iiveldus;
võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada**.
Pöörduge kohe arsti poole.

Antikehad (inhibiitorid)

Neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori suhtes (inhibiitorid) on teadaolev tüsistus A-hemofiiliaga patsientide ravis. Arst võib soovida teha analüüse inhibiitorite tekkimise jälgimise jaoks.

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Helixate NexGen 500 RÜ-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12 kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Helixate NexGen 500 RÜ sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi, steriliseeritud.

Kuidas Helixate NexGen 500 RÜ välja näeb ja pakendi sisu

Helixate NexGen pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga Helixate NexGen 500 RÜ pakendiga on kaasas meditsiinivahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Müügiloa hoidja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Helixate NexGen 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Helixate NexGen 1000 RÜ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 1000 RÜ kasutamist
3. Kuidas Helixate NexGen 1000 RÜ-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Helixate NexGen 1000 RÜ-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Helixate NexGen 1000 RÜ ja milleks seda kasutatakse

Helixate NexGen 1000 RÜ sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII koagulatsioonifaktorit (*octocogum alfa*).

Helixate NexGen'i kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

Viaal sisaldab kuiva, valge kuni kergelt kollaka värvusega pulbrit või tükki ning ka süstevett, mida tuleb kasutada viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel.

Pulbriga viaal sisaldab 1000 RÜ-d (rahvusvaheline ühik) oktokog-alfat. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal oktokog-alfat 400 RÜ/ml.

2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 1000 RÜ kasutamist

Ärge kasutage Helixate NexGen 1000 RÜ -d

- kui olete oktokog-alfa või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud *lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus*) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Helixate NexGen 1000 RÜ kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Helixate NexGen 1000 RÜ

- Kui tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole.

- Arst võib teha analüüsi, et määrata kindlaks, kas teie selle ravimi annusest piisab VIII faktori piisava taseme tagamiseks.
- Kui teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad olla moodustunud VIII faktori inhibiitorid ja arst võib teha teile selle kindlaks määramiseks analüüsi. VIII faktori inhibiitorid on antikehad veres, mis blokeerivad kasutatavat VIII faktorit. Need vähendavad VIII faktori toimet verejooksude ennetamisel ja kontrollimisel.
- Kui teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti.
- Kui teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tuleb Helixate NexGen'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD), tuleb teie arstil arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe tekkimise (tromboos) ohuga.

Muud ravimid ja Helixate NexGen 1000 RÜ

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või Helixate NexGen 1000 RÜ kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

Helixate NexGen 1000 RÜ sisaldab naatriumit

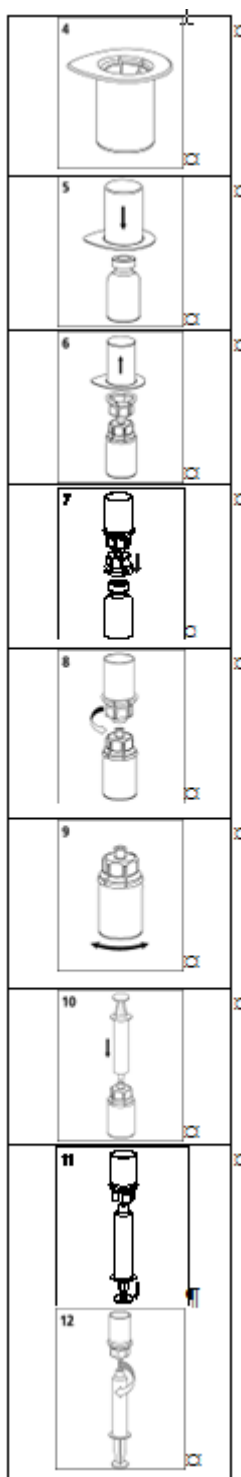
Ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Helixate NexGen 1000 RÜ-d kasutada

- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- See ravim on ettenähtud ainult intravenoosseks manustamiseks ja seda tuleks manustada 3 tunni jooksul pärast lahustamist.
- Te peate ravimi lahustama ja manustama aseptilistes (st puhastes ja mikroobivabades) tingimustes. Kasutage lahustamiseks ja manustamiseks ainult selle ravimi iga pakendiga kaasas olevaid meditsiinivahendeid. Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.
- Te peate lahustatud ravimi enne manustamist filtreerima, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

- Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused. Järgige alati täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage allpool toodud kasutamiseõpetust:

Lahuse valmistamine ja manustamine



1. Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.
2. Soojendage mõlemat avamata viaali pihus kuni sobiva temperatuurini (mitte üle 37°C).
3. Kontrollige, et olete pulbri ja lahusti viaali korgikatted eemaldanud, puhastage korgid antiseptikuga ning veenduge, et need on korralikult kuivanud, enne kui te Mix2Vial pakendi avate.
4. Mix2Vial pakendi avamiseks eemaldage selle kate. **Ärge** võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
5. Asetage lahustiviaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kindlalt käes. Võtke blisterpakendis olev Mix2Vial teise kätte ning vajutage sinine adapteriots **otse alla** läbi lahustiviaali korgi.
6. Eemaldage ettevaatlikult Mix2Vial seadmelt blisterpakend, hoides selle äärest kinni ja tõmmates seda **vertikaalselt** ülespoole. Kontrollige, et tõmbate ära vaid blisterpakendi ja mitte Mix2Vial-i seadme.
7. Asetage pulbriviaal tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahustiga ja Mix2Viali komplektiga viaal ümber ja suruge läbipaistev adapteriots **otse alla** läbi pulbriviaali korgi. Lahusti liigub automaatselt pulbriviaali.
8. Hoidke ühe käega kinni Mix2Vial-seadme pulbriviaali poolsest osast ja teise käega lahustiviaali poolsest osast ning keerake seade lahti kaheks osaks. Visake lahustiviaal koos selle külge kinnitatud Mix2Viali sinise adapteriga ära.
9. Keerutage läbipaistva adapteriga viaali õrnalt aine täieliku lahustumiseni. Ärge viaali loksutage! Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused.
10. Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhku. Hoidke pulbriviaali püsti ja ühendage süstal Mix2Viali hõõrdlukuga. Süstige õhk pulbriviaali.
11. Nüüd pöörake pulbriviaal ja süstal kolbi lõpuni sisse vajutades tagurpidi asendisse ja kandke alaspidi pööratud viaalist kogu lahus süstlakolbi aeglaselt välja tõmmates süstlasse tagasi.
12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke süstlatoru kindlalt käes (nii, et kolviosa on allpool) ning eemaldage Mix2Vial-seadme läbipaistev adapter süstlalt. Hoidke süstal püsti ja vajutage kolvile, kuni süstlasse ei jää enam õhku.
13. Pange žgutt peale.
14. Valige süstekoht ja valmistage see antiseptiliselt ette.
15. Punkteerige veen ja kinnitage veenipunktsiooni komplekt plaastriga.
16. Laske verel voolata veenipunktsiooni komplekti avatud otsa ning ühendage seejärel lahusega süstal. Kindlustage, et veri ei siseneks süstlasse.
17. Eemaldage žgutt.
18. Süstige lahust veenisiseselt mitme minuti jooksul, jälgides nõela asendit. Manustamiskiirus tuleks valida olenevalt patsiendi enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui maksimaalne süstimiskiirus 2 ml/min.

19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja vastavalt eespool esitatud kirjeldusele lahustatud toodet.
20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke lappi tugevasti süstekohal väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Lõpuks pange haavale väike rõhkside.

Veritsuse ravi

See, kui palju ja kui sageli Helixate NexGen 1000 RÜ -d kasutada, sõltub paljudest teguritest, näiteks teie kehakaalust, hemofiilia raskusastmest, verejooksu kohast ja raskusastmest, sellest, kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitori tiiter ja vajalik VIII faktori tase.

Teie arst arvutab selle ravimi annuse ja selle kasutamise sageduse VIII faktori aktiivsuse vajaliku taseme saavutamiseks teie veres.

Arst peaks kohandama selle ravimi manustatava koguse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvutatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Helixate NexGen'i verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ-t oktokog alfat 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid raviseid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide raviseid kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Manustamiskiirus

Seda ravimit tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleb valida olenevalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus: 2 ml/min).

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste vaheaegadega tuleb seda ravimit manustada.

Asendusravi Helixate NexGen 1000 RÜ-ga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kui te kasutate Helixate NexGen 1000 RÜ-d rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud Helixate NexGen 1000 RÜ-d rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Helixate NexGen 1000 RÜ-d kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega vastavalt arsti juhistele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te soovite lõpetada Helixate NexGen 1000 RÜ kasutamise

Ärge lõpetage Helixate NexGen 1000 RÜ kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate Helixate NexGen'i, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Võimalike kõrvaltoimete loend

Väga sage

võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt mitteravitud patsientidel.

Sage

võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st:

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Aeg-ajalt

võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt ravitud patsientidel.

Harv

võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000st:

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahunemine, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata

sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- maitsetundlikkuse muutus.

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);

- iiveldus;
- võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada**.
Pöörduge kohe arsti poole.

Antikehad (inhibiitorid)

Neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori suhtes (inhibiitorid) on teadaolev tüsistus A-hemofiiliaga patsientide ravis. Arst võib soovida teha analüüse inhibiitorite tekkimise jälgimise jaoks.

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Helixate NexGen 1000 RÜ-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12 kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Helixate NexGen 1000 RÜ sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi, steriliseeritud.

Kuidas Helixate NexGen 1000 RÜ välja näeb ja pakendi sisu

Helixate NexGen pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga Helixate NexGen 1000 RÜ pakendiga on kaasas meditsiinivahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Müügiloa hoidja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Helixate NexGen 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Helixate NexGen 2000 RÜ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 2000 RÜ kasutamist
3. Kuidas Helixate NexGen 2000 RÜ-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Helixate NexGen 2000 RÜ-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Helixate NexGen 2000 RÜ ja milleks seda kasutatakse

Helixate NexGen 2000 RÜ sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII koagulatsioonifaktorit (*octocogum alfa*).

Helixate NexGen'i kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

Viaal sisaldab kuiva, valge kuni kergelt kollaka värvusega pulbrit või tükki ning ka süstevett, mida tuleb kasutada viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel.

Pulbriga viaal sisaldab 2000 RÜ-d (rahvusvaheline ühik) oktokog-alfat. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal oktokog-alfat 400 RÜ/ml.

2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 2000 RÜ kasutamist

Ärge kasutage Helixate NexGen 2000 RÜ -d

- kui olete oktokog-alfa või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud *lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus*) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Helixate NexGen 2000 RÜ kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Helixate NexGen 2000 RÜ

- Kui tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole.

- Arst võib teha analüüsi, et määrata kindlaks, kas teie selle ravimi annusest piisab VIII faktori piisava taseme tagamiseks.
- Kui teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad olla moodustunud VIII faktori inhibiitorid ja arst võib teha teile selle kindlaks määramiseks analüüsi. VIII faktori inhibiitorid on antikehad veres, mis blokeerivad kasutatavat VIII faktorit. Need vähendavad VIII faktori toimet verejooksude ennetamisel ja kontrollimisel.
- Kui teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti.
- Kui teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tuleb Helixate NexGen'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD), tuleb teie arstil arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe tekkimise (tromboos) ohuga.

Muud ravimid ja Helixate NexGen 2000 RÜ

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või Helixate NexGen 2000 RÜ kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

Helixate NexGen 2000 RÜ sisaldab naatriumit

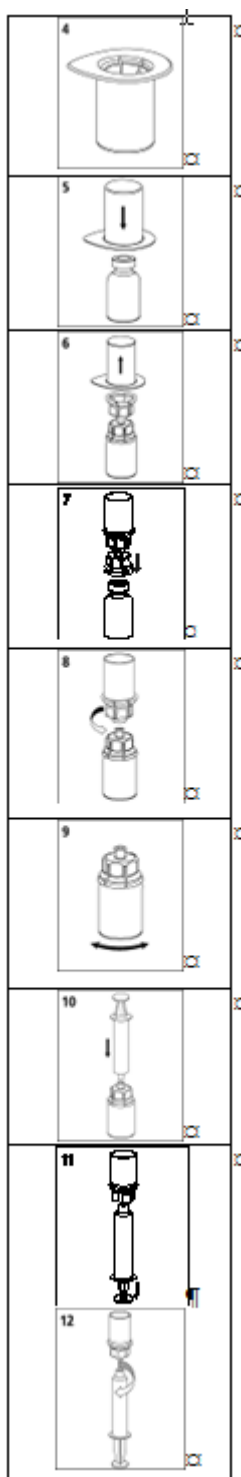
Ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Helixate NexGen 2000 RÜ-d kasutada

- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- See ravim on ettenähtud ainult intravenoosseks manustamiseks ja seda tuleks manustada 3 tunni jooksul pärast lahustamist.
- Te peate ravimi lahustama ja manustama aseptilistes (st puhastes ja mikroobivabades) tingimustes. Kasutage lahustamiseks ja manustamiseks ainult selle ravimi iga pakendiga kaasas olevaid meditsiinivahendeid. Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.
- Te peate lahustatud ravimi enne manustamist filtreerima, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

- Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused. Järgige alati täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage allpool toodud kasutamiseõpetust:

Lahuse valmistamine ja manustamine



1. Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.
2. Soojendage mõlemat avamata viaali pihus kuni sobiva temperatuurini (mitte üle 37°C).
3. Kontrollige, et olete pulbri ja lahusti viaali korgikatted eemaldanud, puhastage korgid antiseptikuga ning veenduge, et need on korralikult kuivanud, enne kui te Mix2Vial pakendi avate.
4. Mix2Vial pakendi avamiseks eemaldage selle kate. **Ärge** võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
5. Asetage lahustiviaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kindlalt käes. Võtke blisterpakendis olev Mix2Vial teise kätte ning vajutage sinine adapteriots **otse alla** läbi lahustiviaali korgi.
6. Eemaldage ettevaatlikult Mix2Vial seadmelt blisterpakend, hoides selle äärest kinni ja tõmmates seda **vertikaalselt** ülespoole. Kontrollige, et tõmbate ära vaid blisterpakendi ja mitte Mix2Vial-i seadme.
7. Asetage pulbriviaal tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahustiga ja Mix2Viali komplektiga viaal ümber ja suruge läbipaistev adapteriots **otse alla** läbi pulbriviaali korgi. Lahusti liigub automaatselt pulbriviaali.
8. Hoidke ühe käega kinni Mix2Vial-seadme pulbriviaali poolsest osast ja teise käega lahustiviaali poolsest osast ning keerake seade lahti kaheks osaks. Visake lahustiviaal koos selle külge kinnitatud Mix2Viali sinise adapteriga ära.
9. Keerutage läbipaistva adapteriga viaali õrnalt aine täieliku lahustumiseni. Ärge viaali loksutage! Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused.
10. Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhku. Hoidke pulbriviaali püsti ja ühendage süstal Mix2Viali hõõrdlukuga. Süstige õhk pulbriviaali.
11. Nüüd pöörake pulbriviaal ja süstal kolbi lõpuni sisse vajutades tagurpidi asendisse ja kandke alaspidi pööratud viaalist kogu lahus süstlakolbi aeglaselt välja tõmmates süstlasse tagasi.
12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke süstlatoru kindlalt käes (nii, et kolviosa on allpool) ning eemaldage Mix2Vial-seadme läbipaistev adapter süstlalt. Hoidke süstal püsti ja vajutage kolvile, kuni süstlasse ei jää enam õhku.
13. Pange žgutt peale.
14. Valige süstekoht ja valmistage see antiseptiliselt ette.
15. Punkteerige veen ja kinnitage veenipunktsiooni komplekt plaastriga.
16. Laske verel voolata veenipunktsiooni komplekti avatud otsa ning ühendage seejärel lahusega süstal. Kindlustage, et veri ei siseneks süstlasse.
17. Eemaldage žgutt.
18. Süstige lahust veenisiseselt mitme minuti jooksul, jälgides nõela asendit. Manustamiskiirus tuleks valida olenevalt patsiendi enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui maksimaalne süstimiskiirus 2 ml/min.

19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja vastavalt eespool esitatud kirjeldusele lahustatud toodet.
20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke lappi tugevasti süstekohal väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Lõpuks pange haavale väike rõhkside.

Veritsuse ravi

See, kui palju ja kui sageli Helixate NexGen 2000 RÜ -d kasutada, sõltub paljudest teguritest, näiteks teie kehakaalust, hemofiilia raskusastmest, verejooksu kohast ja raskusastmest, sellest, kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitori tiiter ja vajalik VIII faktori tase.

Teie arst arvutab selle ravimi annuse ja selle kasutamise sageduse VIII faktori aktiivsuse vajaliku taseme saavutamiseks teie veres.

Arst peaks kohandama selle ravimi manustatava koguse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks kasutada arvutatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Helixate NexGen'i verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ-t oktokog alfat 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid raviseid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide raviseid kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Manustamiskiirus

Seda ravimit tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleb valida olenevalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus: 2 ml/min).

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste vaheaegadega tuleb seda ravimit manustada.

Asendusravi Helixate NexGen 2000 RÜ-ga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kui te kasutate Helixate NexGen 2000 RÜ-d rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud Helixate NexGen 2000 RÜ-d rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Helixate NexGen 2000 RÜ-d kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega vastavalt arsti juhiste.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te soovite lõpetada Helixate NexGen 2000 RÜ kasutamise

Ärge lõpetage Helixate NexGen 2000 RÜ kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate Helixate NexGen'i, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Võimalike kõrvaltoimete loend

Väga sage

võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt mitteravitud patsientidel.

Sage

võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st:

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Aeg-ajalt

võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt ravitud patsientidel.

Harv

võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000st:

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahunus, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata

sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- maitsetundlikkuse muutus.

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);

- iiveldus;
võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada**.
Pöörduge kohe arsti poole.

Antikehad (inhibiitorid)

Neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori suhtes (inhibiitorid) on teadaolev tüsistus A-hemofiiliaga patsientide ravis. Arst võib soovida teha analüüse inhibiitorite tekkimise jälgimise jaoks.

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Helixate NexGen 2000 RÜ-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12 kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Helixate NexGen 2000 RÜ sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi, steriliseeritud.

Kuidas Helixate NexGen 2000 RÜ välja näeb ja pakendi sisu

Helixate NexGen pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga Helixate NexGen 2000 RÜ pakendiga on kaasas meditsiinivahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Müügiloa hoidja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Helixate NexGen 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (oktokog alfa)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Helixate NexGen 3000 RÜ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 3000 RÜ kasutamist
3. Kuidas Helixate NexGen 3000 RÜ-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Helixate NexGen 3000 RÜ-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Helixate NexGen 3000 RÜ ja milleks seda kasutatakse

Helixate NexGen 3000 RÜ sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII koagulatsioonifaktorit (*octocogum alfa*).

Helixate NexGen'i kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

Viaal sisaldab kuiva, valge kuni kergelt kollaka värvusega pulbrit või tükki ning ka süstevett, mida tuleb kasutada viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel.

Pulbriga viaal sisaldab 3000 RÜ-d (rahvusvaheline ühik) oktokog-alfat. Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal oktokog-alfat 600 RÜ/ml.

2. Mida on vaja teada enne Helixate NexGen 3000 RÜ kasutamist

Ärge kasutage Helixate NexGen 3000 RÜ -d

- kui olete oktokog-alfa või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud *lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus*) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Helixate NexGen 3000 RÜ kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Helixate NexGen 3000 RÜ

- Kui tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole.

- Arst võib teha analüüsi, et määrata kindlaks, kas teie selle ravimi annusest piisab VIII faktori piisava taseme tagamiseks.
- Kui teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega, pöörduge kohe arsti poole. Teil võivad olla moodustunud VIII faktori inhibiitorid ja arst võib teha teile selle kindlaks määramiseks analüüsi. VIII faktori inhibiitorid on antikehad veres, mis blokeerivad kasutatavat VIII faktorit. Need vähendavad VIII faktori toimet verejooksude ennetamisel ja kontrollimisel.
- Kui teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti.
- Kui teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tuleb Helixate NexGen'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD), tuleb teie arstil arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe tekkimise (tromboos) ohuga.

Muud ravimid ja Helixate NexGen 3000 RÜ

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või Helixate NexGen 3000 RÜ kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

Helixate NexGen 3000 RÜ sisaldab naatriumit

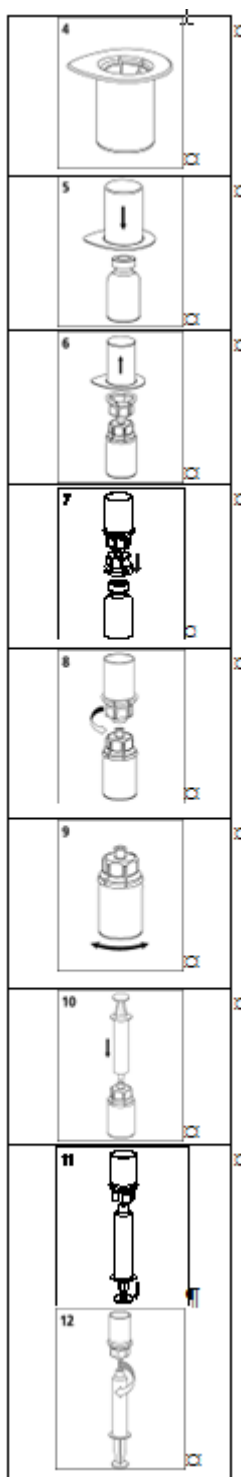
Ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Helixate NexGen 3000 RÜ-d kasutada

- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- See ravim on ettenähtud ainult intravenoosseks manustamiseks ja seda tuleks manustada 3 tunni jooksul pärast lahustamist.
- Te peate ravimi lahustama ja manustama aseptilistes (st puhastes ja mikroobivabades) tingimustes. Kasutage lahustamiseks ja manustamiseks ainult selle ravimi iga pakendiga kaasas olevaid meditsiinivahendeid. Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.
- Te peate lahustatud ravimi enne manustamist filtreerima, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse Mix2Vial adapterit.

- Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused. Järgige alati täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage allpool toodud kasutamiseõpetust:

Lahuse valmistamine ja manustamine



1. Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.
2. Soojendage mõlemat avamata viaali pihus kuni sobiva temperatuurini (mitte üle 37°C).
3. Kontrollige, et olete pulbri ja lahusti viaali korgikatted eemaldanud, puhastage korgid antiseptikuga ning veenduge, et need on korralikult kuivanud, enne kui te Mix2Vial pakendi avate.
4. Mix2Vial pakendi avamiseks eemaldage selle kate. **Ärge** võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
5. Asetage lahustiviaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kindlalt käes. Võtke blisterpakendis olev Mix2Vial teise kätte ning vajutage sinine adapteriots **otse alla** läbi lahustiviaali korgi.
6. Eemaldage ettevaatlikult Mix2Vial seadmelt blisterpakend, hoides selle äärest kinni ja tõmmates seda **vertikaalselt** ülespoole. Kontrollige, et tõmbate ära vaid blisterpakendi ja mitte Mix2Vial-i seadme.
7. Asetage pulbriviaal tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahustiga ja Mix2Viali komplektiga viaal ümber ja suruge läbipaistev adapteriots **otse alla** läbi pulbriviaali korgi. Lahusti liigub automaatselt pulbriviaali.
8. Hoidke ühe käega kinni Mix2Vial-seadme pulbriviaali poolsest osast ja teise käega lahustiviaali poolsest osast ning keerake seade lahti kaheks osaks. Visake lahustiviaal koos selle külge kinnitatud Mix2Viali sinise adapteriga ära.
9. Keerutage läbipaistva adapteriga viaali õrnalt aine täieliku lahustumiseni. Ärge viaali loksutage! Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahuseid, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused.
10. Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhku. Hoidke pulbriviaali püsti ja ühendage süstal Mix2Viali hõõrdlukuga. Süstige õhk pulbriviaali.
11. Nüüd pöörake pulbriviaal ja süstal kolbi lõpuni sisse vajutades tagurpidi asendisse ja kandke alaspidi pööratud viaalist kogu lahus süstlakolbi aeglaselt välja tõmmates süstlasse tagasi.
12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke süstlatoru kindlalt käes (nii, et kolviosa on allpool) ning eemaldage Mix2Vial-seadme läbipaistev adapter süstlalt. Hoidke süstal püsti ja vajutage kolvile, kuni süstlasse ei jää enam õhku.
13. Pange žgutt peale.
14. Valige süstekoht ja valmistage see antiseptiliselt ette.
15. Punkteerige veen ja kinnitage veenipunktsiooni komplekt plaastriga.
16. Laske verel voolata veenipunktsiooni komplekti avatud otsa ning ühendage seejärel lahusega süstal. Kindlustage, et veri ei siseneks süstlasse.
17. Eemaldage žgutt.
18. Süstige lahust veenisiseselt mitme minuti jooksul, jälgides nõela asendit. Manustamiskiirus tuleks valida olenevalt patsiendi enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui maksimaalne süstimiskiirus 2 ml/min.

19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja vastavalt eespool esitatud kirjeldusele lahustatud toodet.
20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke lappi tugevasti süstekohal väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Lõpuks pange haavale väike rõhkside.

Veritsuse ravi

See, kui palju ja kui sageli Helixate NexGen 3000 RÜ -d kasutada, sõltub paljudest teguritest, näiteks teie kehakaalust, hemofiilia raskusastmest, verejooksu kohast ja raskusastmest, sellest, kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitori tiiter ja vajalik VIII faktori tase.

Teie arst arvutab selle ravimi annuse ja selle kasutamise sageduse VIII faktori aktiivsuse vajaliku taseme saavutamiseks teie veres.

Arst peaks kohandama selle ravimi manustatava koguse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. Teatavatel juhtudel võib osutada vajalikuks kasutada arvutatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Helixate NexGen'i verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ-t oktokog alfat 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid ravisid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide ravis kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Manustamiskiirus

Seda ravimit tuleb süstida veenisiseselt mitme minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleb valida olenevalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus: 2 ml/min).

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste vaheaegadega tuleb seda ravimit manustada.

Asendusravi Helixate NexGen 3000 RÜ-ga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kui te kasutate Helixate NexGen 3000 RÜ-d rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud Helixate NexGen 3000 RÜ-d rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Helixate NexGen 3000 RÜ-d kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega vastavalt arsti juhistele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te soovite lõpetada Helixate NexGen 3000 RÜ kasutamise

Ärge lõpetage Helixate NexGen 3000 RÜ kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate Helixate NexGen'i, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Võimalike kõrvaltoimete loend

Väga sage

võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt mitteravitud patsientidel.

Sage

võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st:

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Aeg-ajalt

võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st:

- neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori (inhibiitorid) suhtes eelnevalt ravitud patsientidel.

Harv

võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000st:

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahunemine, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata

sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- maitsetundlikkuse muutus.

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);

- iiveldus;
võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada**.
Pöörduge kohe arsti poole.

Antikehad (inhibiitorid)

Neutraliseerivate antikehade tekkimine VIII faktori suhtes (inhibiitorid) on teadaolev tüsistus A-hemofiiliaga patsientide ravis. Arst võib soovida teha analüüse inhibiitorite tekkimise jälgimise jaoks.

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Helixate NexGen 3000 RÜ-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12 kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Helixate NexGen 3000 RÜ sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi, steriliseeritud.

Kuidas Helixate NexGen 3000 RÜ välja näeb ja pakendi sisu

Helixate NexGen pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga Helixate NexGen 3000 RÜ pakendiga on kaasas meditsiinivahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Müügiloa hoidja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.