

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Yksi injektiopullo sisältää 250 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa). Ihmisen hyytymistekijä VIII on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla (rDNA) hamsterinpoikasen munuaissoluissa, joissa on ihmisen hyytymistekijä VIII:n valmistusta ohjaava geeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml Helixate NexGen -valmistetta sisältää noin 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä yksivaiheista hyytymismäärittystä FDA Mega -standardin suhteen, joka oli kalibroitu kansainvälisinä yksiköinä (IU) WHO standardin suhteen. Helixate NexGen -valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4000 IU/mg proteiinia.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kuiva valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä jauhe tai jauhepuriste.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas ja väritön liuos.

Valmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla.

Valmiste ei sisällä von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Tämä valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII

-aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemuseräiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

I. Tarvittava annos (IU) = paino (kg) $\times$ haluttu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) $\times$ 0,5

II. Odotettu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) = $\frac{2 \times \text{annos (IU)}}{\text{paino (kg)}}$

Korvaushoidon annos, antotiheys ja kesto on sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (siihen vaikuttavat potilaan paino, hemofilian vaikeusaste, vuodon sijainti ja runsaus, vasta-aineiden (inhibiittorien) olemassaolo ja haluttu tekijä VIII -taso).

Annostaulukossa on esitetty ohjeelliset veren hyytymistekijä VIII:n minimitasot. Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea näissä vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana:

Vuodon voimakkuus/Kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko vuoto nivelonteloon, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot (kuten kallonsisäinen vuoto, nielun vuoto ja vaikea vatsaontelon vuoto)	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
Leikkaus		
<i>Pieni</i> kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	a) Bolusinfusiona Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla. b) Jatkuvana infusiona Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta lisätään ennen leikkausta boluksena aloitettavalla infuusiolla, jonka jälkeen hoitoa jatketaan heti jatkuvalle infuusiolla (IU/kg/h) vähintään 7 vuorokauden ajan, jolloin infuusiota säädetään potilaan vuorokausipuhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Käytettävä annos ja antotiheys tulee aina sovittaa yksilöllisesti klinisen tehon mukaan. Tietyissä olosuhteissa saatetaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannokseksi.

Hoidon aikana suositellaan asianmukaista tekijä VIII -pitoisuuksien määrittämistä annettavan annoksen ja infusioiden antotiheyden määrittämiseksi. Erityisesti suurten leikkaustoimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon täsmällinen seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja pitoisuudet ovat eri yksilöillä erilaisia.

Jatkuva infuusio

Puhdistuma voidaan saada infuusion aloitusnopeuden laskemiseksi määrittämällä hajoamiskäyrä ennen leikkausta tai aloittamalla hoito keskivertoväestölle tarkoitettulla antonopeudella (3,0–3,5 ml/h/kg) ja muuttamalla nopeutta tarpeen mukaan.

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/h/kg) × hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus (IU/ml).

Jatkuvan infuusion säilyvyys, kliininen säilyvyys ja säilyvyys *in vitro* on osoitettu käyttämällä mukana kuljetettavia pumppuja, joissa on PVC-säiliö. Helixate NexGen sisältää apuaineena pienen määrän polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylikloridista (PVC) valmistetuista materiaaleista. Tämä on syytä ottaa huomioon jatkuvan infuusion yhteydessä.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Helixate NexGenin tavallinen annos on 20 - 40 IU painokiloa kohti 2 - 3 päivän välein.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Pediatriset potilaat

Helixate NexGen -valmisteen teho ja turvallisuus kaikenikäisten lasten hoidossa on varmistettu.

Tietoa on saatu kliinisistä tutkimuksista 61:n alle 6-vuotiaan lapsen hoidosta ja ei-interventionaalisista tutkimuksista kaikenikäisillä lapsilla.

Potilaat, joilla on tekijä VIII inhibiittoreita (vasta-aineita)

Potilaita tulee seurata tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman tekijä VIII -aktiivisuutta ei saavuteta, tai jos vuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on määritettävä tekijä VIII:n inhibiittoritaso. Jos inhibiittoria on alle 10 BU/ml (Bethesda-yksikköä), rekombinantti hyytymistekijä VIII:n lisäannos voi neutraloida inhibiittorin ja mahdollistaa kliinisesti tehokkaan Helixate NexGen -hoidon jatkamisen. Inhibiittorin esiintyessä tarvittavat annokset kuitenkin vaihtelevat ja ne on sovitettava kliinisen vasteen ja plasman tekijä VIII -aktiivisuuden seurannan perusteella. Jos potilaan inhibiittoripitoisuus on yli 10 BU tai anamnestisesti vaste on voimakas, tulisi harkita (aktivoidun) protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin aktivoidun tekijä VII (rFVIIa) -valmisteen käyttöä. Tällaisten potilaiden hoito kuuluu aina lääkärille, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta.

Antotapa

Laskimoon

Helixate NexGen injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Jatkuva infuusio

Helixate NexGen voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus on laskettava puhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Esimerkiksi: 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka puhdistuma on 3 ml/h/kg, infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 IU/h/kg, jotta saavutetaan hyytymistekijä VIII:n 100 %:n pitoisuus. Antonopeuden (ml/tunnissa) laskeminen: infuusionopeus (IU/h/kg) x paino kilogrammoina/liuoksen pitoisuus (IU/ml).

Esimerkki jatkuvan infuusionopeuden laskemiseksi ensimmäisen bolusinjektion jälkeen

	Plasman hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus	Infuusio- nopeus IU/h/kg	Infuusionopeus 75 kg:n painoiselle potilaalle ml/h		
Puhdistuma: 3 ml/h/kg			rFVIII-liuoksen pitoisuus 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Voimakkaan verenvuodon aikana esiintyvän nopeutuneen puhdistuman yhteydessä tai kirurgisen toimenpiteen aikana tapahtuvan laajan kudosaaurion yhteydessä voidaan tarvita suurempaa infuusionopeutta.

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen, puhdistuma tulee laskea uudelleen joka päivä mitatulla FVIII pitoisuudella ja infuusionopeudella seuraavan yhtälön avulla:

Puhdistuma = infuusionopeus/hyytymistekijä VIII:n todellinen pitoisuus.

Jatkuvassa infuusiossa infuusiopussit tulee vaihtaa 24 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Helixate NexGen -valmisteella. Valmiste sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä sekä muiden ihmisproteiinien, kuin tekijän VIII, jäämiä (ks. kohta 5.1).

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorit) muodostus tekijä VIII:lle on tunnettu hemofilia A:n hoitokomplikaatio. Nämä inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja tekijä VIII:n prokoagulanttiaktiivisuutta vastaan, ja niiden pitoisuus määritetään käyttäen muokattua analyysimenetelmää (Bethesda-yksiköinä millilitrassa plasmaa (BU/ml)). Inhibiittorien kehittymisriski korreloi tekijä VIII -altistukseen sekä muun muassa geneettisiin tekijöihin ja riski on suurin ensimmäisten 20 altistuspäivän aikana. Inhibiittoreita kehittyy harvoin ensimmäisten 100 altistuspäivän jälkeen.

Potilailla, joilla on aiempi historia inhibiittoreista ja yli 100 altistuskertaa, on havaittu inhibiittoreiden (matala titteri) uudelleen esiintymistä vaihdettaessa toisesta hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen.

Tämän vuoksi kaikkia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta valmistevaihdoksen jälkeen.

Yleisesti ottaen kaikkia hyytymistekijä VIII -valmisteita saavia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen seurannan ja laboratoriokokeiden avulla. Jos odotettua tekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada hallintaan ohjeiden mukaisella annoksella, on selvitettävä testein, onko tekijä VIII –inhibiittoria veressä. Potilailla, joilla inhibiittoripitoisuus on korkea, tekijä VIII -hoito voi olla tehotonta ja muita terapeuttisia vaihtoehtoja pitää harkita. Tällaisen potilaan hoitoa ohjaavan lääkärin on oltava perehtynyt hemofilian hoitoon ja tekijä VIII:n inhibiittoreihin.

Jatkuva infuusio

Jatkuvan infuusion käyttöä leikkausten yhteydessä selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisesti laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Natrium-pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa ja seurata kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Helixate NexGen -valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Helixate NexGen -valmisteella ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Helixate NexGen -valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Raskaus ja imetys

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta Helixate NexGen -valmisteen käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Sen vuoksi Helixate NexGen -valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helixate NexGenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rekombinantti tekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyys- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys), jotka voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Etenkin ihoon liittyvät oireet voivat olla yleisiä, mutta etenemistä vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien) pidetään harvinaisena.

Hemofilia A -potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä VIII:lle. Tämä tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi).

Yleisyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen /tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PUP- ja MTP-potilailla)*		Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PTP-potilailla kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa) *		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusio-paikan reaktiot		Infuusioon liittyvä kuumereaktio	
Immuunijärjestelmä		Ihoon liittyvät yliherkkyyss-reaktiot (kutina, nokkosihottuma ja ihottuma)		Systeemiset yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, pahoinvointi, poikkeava verenpaine ja huimaus)	
Hermosto					Makuhäiriö (Dysgeusia)

PUP-potilaat = aikaisemmin hoitamattomat potilaat (previously untreated patients)

PTP-potilaat = aikaisemmin hoidetut potilaat (previously treated patients)

MTP-potilaat = vähäisesti hoidetut potilaat (minimally treated patients)

* ks. kappale alla

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla (PUP-/ PTP-potilaat) on raportoitu inhibiittorien (vasta-aineiden) kehittymistä (katso kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa Helixate NexGen -valmistetta on käytetty vuotojen hoitoon 37:llä aikaisemmin hoitamattomalla potilaalla (PUP) ja 23:lla vähäisesti hoidetulla lapsipotilaalla (MTP, määritelmän mukaan ≤ 4 altistuspäivää), joiden residuaalinen FVIII:C < 2 IU/dl. Viidelle 37:stä (14 %) PUP-potilaasta ja neljälle 23:sta (17 %) MTP-potilaasta, joita oli hoidettu Helixate NexGen -valmisteella, muodostui vasta-aineita 20 altistuspäivän aikana. Kaiken kaikkiaan 9:lle 60:stä (15 %) kehittyi vasta-aineita. Yksi potilas ei osallistunut seurantaan ja yhdelle potilaalle kehittyi matalan titterin inhibiittori tutkimuksen jälkeisen seurannan aikana.

Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa inhibiittorimuodostuksen insidenssi aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla oli 64/183 (37,7 %) Helixate NexGenilla (kun potilaita seurattiin enintään 75 altistuspäivän ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa 73:lla aikaisemmin hoidetulla potilaalla (PTP, määritelmän mukaan enemmän kuin 100 altistuspäivää), joita seurattiin yli neljän vuoden ajan, ei todettu *de novo* vasta-aineiden muodostusta.

Laajoissa Helixate NexGenilla suoritetuissa myyntiluvan saamisen jälkeen suoritetuissa havainnoivissa tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 1 000 potilasta, havaittiin seuraavaa: vähemmän kuin 0,2 % PTP potilaista kehittyi *de novo* vasta-aineita.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja voimakkuuden odotetaan olevan lapsilla sama kuin kaikissa väestöryhmissä paitsi inhibiittorien muodostumisen osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostustapauksista ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02B D02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden määrittämisessä käytetty *in vitro* -menetelmä. APTT on pidentynyt kaikilla hemofiliapotilailla. APTT:n on todettu normalisoituvan samalla tavoin Helixate NexGen -valmisteen ja plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII -konsentraatin annon jälkeen.

Jatkuva infuusio

Kliinisessä lääketutkimuksessa osoitettiin hemofilia A:ta sairastavilla aikuispotilailla, joille tehtiin suuri leikkaus, että Helixate NexGen soveltuu annettavaksi jatkuvana infuusiona leikkausten yhteydessä (ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen). Tässä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisten laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Tutkimusten aikana potilaille ei kehittynyt kliinisesti merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteeseen sisältämille hyvin pienille määrittäville hiiren ja hamsterin proteiineille. Allergisten reaktioiden mahdollisuutta valmisteeseen aineosille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiineille, ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois tiettyjen altistuttujen potilaiden osalta. (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

Siedätyshoito (immuunitoleranssihoito)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilailta, joille on kehittynyt inhibiittoreita FVIII:lle. Retrospektiivinen tarkastelu tehtiin 40 potilaalla, ja 39 potilasta otettiin mukaan prospektiiviseen tutkijalähtöiseen kliiniseen tutkimukseen. Tiedot osoittavat, että Helixate NexGen -valmistetta on käytetty siedätyshoidon antamiseen. Kun immuunitoleranssi on saavutettu, verenvuotoja on pystytty jälleen estämään tai kontrolloimaan Helixate NexGen -valmisteella, ja potilas on pystynyt taas jatkamaan estohoitoa ylläpitohoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikkien kirjattujen *in vivo* toipumisien analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että keskimääräinen pitoisuuden nousu oli 2 % per yksi IU/kg Helixate NexGen -valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu.

Jakautuminen ja eliminaatio

Helixate NexGen -valmisteeseen annon jälkeen hyttymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti (kaksitilamallin mukaisesti) ja sen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Tämä on samanlaista kuin plasmasta eristetyllä tekijä VIII:lla, jonka puoliintumisaika on keskimäärin noin 13 tuntia. Bolusinfuusiona annettavan Helixate NexGen -valmisteeseen muut farmakokineettiset parametrit ovat: keskimääräinen MRT 0 - 48 on noin 22 tuntia ja puhdistuma noin 160 ml/h. Suuressa leikkauksessa olleiden ja jatkuvaa infuusihoitoa saaneiden 14 aikuispotilaan keskimääräinen puhdistuma oli hoidon alussa 188 ml/h, mikä vastaa nopeutta 3,0 ml/h/kg (vaihteluväli 1,6–4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkituilla koe-eläimillä (hiiri, rotta, kani ja koira) ei todettu akuutteja tai subakuutteja Helixate NexGen -valmisteesta johtuvia toksisia vaikutuksia edes käytettäessä suositeltuja terapeuttisia annoksia moninkertaisesti suurempia annoksia (suhteutettuna painoon).

Oktokogialfalla ei ole tehty erityisiä toksisuustutkimuksia toistuvalla annolla (lisääntymistoksisuus, krooninen toksisuus tai karsinogeenisuus) kaikilla nisäkäslajeilla esiintyvän heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan immuunivasteen vuoksi.

Helixate NexGen -valmisteeseen mutageenista potentiaalia ei ole tutkittu, koska mutageenisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo* Helixate NexGen -valmisteeseen edeltäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 80

Sakkaroosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain mukana olevia antolaitteita saa käyttää, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on kuitenkin *in vitro* -kokeissa osoitettu 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa jatkuvaan infuusioon tarkoitetuissa PVC-pusseissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on *in vitro* -kokeissa osoitettu 3 tuntia.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Helixate NexGen -pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa halogenobutylikumitulppa ja alumiinisuoja), sisältää injektiokuiva-aineen
- yhden injektiopullon liuotinta (6 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinisuoja)
- lisäksi pakkaus, jossa on:
 - 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 injektioikanyyli/letku
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä desinfektiopyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helixate NexGen -valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Helixate NexGen injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) steriilin Mix2Vial-siirtolaitteen avulla. Valmiste on valmistettava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä komponenttia.

Pulloa sekoitetaan pyörivällä liikkeellä varovasti, kunnes kaikki jauhe on liennut. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Helixate NexGen -valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Valmis liuos vedetään pakkauksessa olevan Mix2Vial-siirtolaitteen läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun (molemmat pakkauksessa). Helixate NexGen on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa toimitettuja komponentteja käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään käyttämällä Mix2Vial-adapteria.

Valmiste on käytettävä kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Yksi injektiopullo sisältää 500 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa). Ihmisen hyytymistekijä VIII on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla (rDNA) hamsterinpoikasen munuaissoluissa, joissa on ihmisen hyytymistekijä VIII:n valmistusta ohjaava geeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml Helixate NexGen -valmistetta sisältää noin 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä yksivaiheista hyytymismäärittystä FDA Mega -standardin suhteen, joka oli kalibroitu kansainvälisinä yksiköinä (IU) WHO standardin suhteen. Helixate NexGen -valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4000 IU/mg proteiinia.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kuiva valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä jauhe tai jauhepuriste.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas ja väritön liuos.

Valmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla.

Valmiste ei sisällä von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Tämä valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII

-aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemusperäiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

I. Tarvittava annos (IU) = paino (kg) × haluttu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) × 0,5

II. Odotettu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) =
$$\frac{2 \times \text{annos (IU)}}{\text{paino (kg)}}$$

Korvaushoidon annos, antotiheys ja kesto on sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (siihen vaikuttavat potilaan paino, hemofilian vaikeusaste, vuodon sijainti ja runsaus, vasta-aineiden (inhibiittorien) olemassaolo ja haluttu tekijä VIII -taso).

Annostaulukossa on esitetty ohjeelliset veren hyytymistekijä VIII:n minimitasot. Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea näissä vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana:

Vuodon voimakkuus/Kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko vuoto nivelonteloon, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot (kuten kallonsisäinen vuoto, nielun vuoto ja vaikea vatsaontelon vuoto)	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
Leikkaus		
<i>Pieni</i> kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	a) Bolusinfusiona Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla. b) Jatkuvana infusiona Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta lisätään ennen leikkausta boluksena aloitettavalla infuusiolla, jonka jälkeen hoitoa jatketaan heti jatkuvalle infuusiolla (IU/kg/h) vähintään 7 vuorokauden ajan, jolloin infuusiota säädetään potilaan vuorokausipuhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Käytettävä annos ja antotiheys tulee aina sovittaa yksilöllisesti klinisen tehon mukaan. Tietyissä olosuhteissa saatetaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannokseksi.

Hoidon aikana suositellaan asianmukaista tekijä VIII -pitoisuuksien määrittämistä annettavan annoksen ja infusioiden antotiheyden määrittämiseksi. Erityisesti suurten leikkaustoimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon täsmällinen seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja pitoisuudet ovat eri yksilöillä erilaisia.

Jatkuva infuusio

Puhdistuma voidaan saada infuusion aloitusnopeuden laskemiseksi määrittämällä hajoamiskäyrä ennen leikkausta tai aloittamalla hoito keskivertoväestölle tarkoitettulla antonopeudella (3,0–3,5 ml/h/kg) ja muuttamalla nopeutta tarpeen mukaan.

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/h/kg) × hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus (IU/ml).

Jatkuvan infuusion säilyvyys, kliininen säilyvyys ja säilyvyys *in vitro* on osoitettu käyttämällä mukana kuljetettavia pumppuja, joissa on PVC-säiliö. Helixate NexGen sisältää apuaineena pienen määrän polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylikloridista (PVC) valmistetuista materiaaleista. Tämä on syytä ottaa huomioon jatkuvan infuusion yhteydessä.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Helixate NexGenin tavallinen annos on 20 - 40 IU painokiloa kohti 2 - 3 päivän välein.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Pediatriset potilaat

Helixate NexGen -valmisteen teho ja turvallisuus kaikenikäisten lasten hoidossa on varmistettu.

Tietoa on saatu kliinisistä tutkimuksista 61:n alle 6-vuotiaan lapsen hoidosta ja ei-interventionaalisista tutkimuksista kaikenikäisillä lapsilla.

Potilaat, joilla on tekijä VIII inhibiittoreita (vasta-aineita)

Potilaita tulee seurata tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman tekijä VIII -aktiivisuutta ei saavuteta, tai jos vuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on määritettävä tekijä VIII:n inhibiittoritaso. Jos inhibiittoria on alle 10 BU/ml (Bethesda-yksikköä), rekombinantti hyytymistekijä VIII:n lisäannos voi neutraloida inhibiittorin ja mahdollistaa kliinisesti tehokkaan Helixate NexGen -hoidon jatkamisen. Inhibiittorin esiintyessä tarvittavat annokset kuitenkin vaihtelevat ja ne on sovitettava kliinisen vasteen ja plasman tekijä VIII -aktiivisuuden seurannan perusteella. Jos potilaan inhibiittoripitoisuus on yli 10 BU tai anamnestisesti vaste on voimakas, tulisi harkita (aktivoidun) protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin aktivoidun tekijä VII (rFVIIa) -valmisteen käyttöä. Tällaisten potilaiden hoito kuuluu aina lääkärille, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta.

Antotapa

Laskimoon

Helixate NexGen injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Jatkuva infuusio

Helixate NexGen voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus on laskettava puhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Esimerkiksi: 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka puhdistuma on 3 ml/h/kg, infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 IU/h/kg, jotta saavutetaan hyytymistekijä VIII:n 100 %:n pitoisuus. Antonopeuden (ml/tunnissa) laskeminen: infuusionopeus (IU/h/kg) x paino kilogrammoina/liuoksen pitoisuus (IU/ml).

Esimerkki jatkuvan infuusionopeuden laskemiseksi ensimmäisen bolusinjektion jälkeen

	Plasman hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus	Infuusio- nopeus IU/h/kg	Infuusionopeus 75 kg:n painoiselle potilaalle ml/h		
Puhdistuma: 3 ml/h/kg			rFVIII-liuoksen pitoisuus 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Voimakkaan verenvuodon aikana esiintyvän nopeutuneen puhdistuman yhteydessä tai kirurgisen toimenpiteen aikana tapahtuvan laajan kudosaaurion yhteydessä voidaan tarvita suurempaa infuusionopeutta.

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen, puhdistuma tulee laskea uudelleen joka päivä mitatulla FVIII pitoisuudella ja infuusionopeudella seuraavan yhtälön avulla:

Puhdistuma = infuusionopeus/hyytymistekijä VIII:n todellinen pitoisuus.

Jatkuvassa infuusiassa infuusiopussit tulee vaihtaa 24 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Helixate NexGen -valmisteella. Valmiste sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä sekä muiden ihmisproteiinien, kuin tekijän VIII, jäämiä.

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorit) muodostus tekijä VIII:lle on tunnettu hemofilia A:n hoitokomplikaatio. Nämä inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja tekijä VIII:n prokoagulanttiaktiivisuutta vastaan, ja niiden pitoisuus määritetään käyttäen muokattua analyysimenetelmää (Bethesda-yksiköinä millilitrassa plasmaa (BU/ml)). Inhibiittorien kehittymisriski korreloi tekijä VIII -altistukseen sekä muun muassa geneettisiin tekijöihin ja riski on suurin ensimmäisten 20 altistuspäivän aikana. Inhibiittoreita kehittyy harvoin ensimmäisten 100 altistuspäivän jälkeen.

Potilailla, joilla on aiempi historia inhibiittoreista ja yli 100 altistuskertaa, on havaittu inhibiittoreiden (matala titteri) uudelleen esiintymistä vaihdettaessa toisesta hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen.

Tämän vuoksi kaikkia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta valmistevaihdoksen jälkeen.

Yleisesti ottaen kaikkia hyytymistekijä VIII -valmisteita saavia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen seurannan ja laboratoriokokeiden avulla. Jos odotettua tekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada hallintaan ohjeiden mukaisella annoksella, on selvitettävä testein, onko tekijä VIII –inhibiittoria veressä. Potilailla, joilla inhibiittoripitoisuus on korkea, tekijä VIII -hoito voi olla tehotonta ja muita terapeuttisia vaihtoehtoja pitää harkita. Tällaisen potilaan hoitoa ohjaavan lääkärin on oltava perehtynyt hemofilian hoitoon ja tekijä VIII:n inhibiittoreihin.

Jatkuva infuusio

Jatkuvan infuusion käyttöä leikkausten yhteydessä selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisesti laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Natrium-pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa ja seurata kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Helixate NexGen -valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Helixate NexGen -valmisteella ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Helixate NexGen -valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Raskaus ja imetys

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta Helixate NexGen -valmisteen käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Sen vuoksi Helixate NexGen -valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helixate NexGenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rekombinantti tekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyys- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys), jotka voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Etenkin ihoon liittyvät oireet voivat olla yleisiä, mutta etenemistä vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien) pidetään harvinaisena.

Hemofilia A -potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä VIII:lle. Tämä tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi).

Yleisyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen /tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PUP- ja MTP-potilailla)*		Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PTP-potilailla kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa) *		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusio-paikan reaktiot		Infuusioon liittyvä kuumereaktio	
Immuunijärjestelmä		Ihoon liittyvät yliherkkyyss-reaktiot (kutina, nokkosihottuma ja ihottuma)		Systeemiset yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, pahoinvointi, poikkeava verenpaine ja huimaus)	
Hermosto					Makuhäiriö (Dysgeusia)

PUP-potilaat = aikaisemmin hoitamattomat potilaat (previously untreated patients)

PTP-potilaat = aikaisemmin hoidetut potilaat (previously treated patients)

MTP-potilaat = vähäisesti hoidetut potilaat (minimally treated patients)

* ks. kappale alla

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla (PUP-/ PTP-potilaat) on raportoitu inhibiittorien (vasta-aineiden) kehittymistä (katso kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa Helixate NexGen -valmistetta on käytetty vuotojen hoitoon 37:llä aikaisemmin hoitamattomalla potilaalla (PUP) ja 23:lla vähäisesti hoidetulla lapsipotilaalla (MTP, määritelmän mukaan ≤ 4 altistuspäivää), joiden residuaalinen FVIII:C < 2 IU/dl. Viidelle 37:stä (14 %) PUP-potilaasta ja neljälle 23:sta (17 %) MTP-potilaasta, joita oli hoidettu Helixate NexGen -valmisteella, muodostui vasta-aineita 20 altistuspäivän aikana. Kaiken kaikkiaan 9:lle 60:stä (15 %) kehittyi vasta-aineita. Yksi potilas ei osallistunut seurantaan ja yhdelle potilaalle kehittyi matalan titterin inhibiittori tutkimuksen jälkeisen seurannan aikana.

Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa inhibiittorimuodostuksen insidenssi aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla oli 64/183 (37,7 %) Helixate NexGenilla (kun potilaita seurattiin enintään 75 altistuspäivän ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa 73:lla aikaisemmin hoidetulla potilaalla (PTP, määritelmän mukaan enemmän kuin 100 altistuspäivää), joita seurattiin yli neljän vuoden ajan, ei todettu *de novo* vasta-aineiden muodostusta.

Laajoissa Helixate NexGenilla suoritetuissa myyntiluvan saamisen jälkeen suoritetuissa havainnoivissa tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 1 000 potilasta, havaittiin seuraavaa: vähemmän kuin 0,2 % PTP potilaista kehittyi *de novo* vasta-aineita.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja voimakkuuden odotetaan olevan lapsilla sama kuin kaikissa väestöryhmissä paitsi inhibiittorien muodostumisen osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostustapauksista ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02B D02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden määrittämisessä käytetty *in vitro* -menetelmä. APTT on pidentynyt kaikilla hemofiliapotilailla. APTT:n on todettu normalisoituvan samalla tavoin Helixate NexGen -valmisteen ja plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII -konsentraatin annon jälkeen.

Jatkuva infuusio

Kliinisessä lääketutkimuksessa osoitettiin hemofilia A:ta sairastavilla aikuispotilailla, joille tehtiin suuri leikkaus, että Helixate NexGen soveltuu annettavaksi jatkuvana infuusiona leikkausten yhteydessä (ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen). Tässä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisten laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Tutkimusten aikana potilaille ei kehittynyt kliinisesti merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteeseen sisältämille hyvin pienille määrittäville hiiren ja hamsterin proteiineille. Allergisten reaktioiden mahdollisuutta valmisteeseen aineosille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiineille, ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois tiettyjen altistuttujen potilaiden osalta. (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

Siedätyshoito (immuunitoleranssihoito)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilailta, joille on kehittynyt inhibiittoreita FVIII:lle. Retrospektiivinen tarkastelu tehtiin 40 potilaalla, ja 39 potilasta otettiin mukaan prospektiiviseen tutkijalähtöiseen kliiniseen tutkimukseen. Tiedot osoittavat, että Helixate NexGen -valmistetta on käytetty siedätyshoidon antamiseen. Kun immuunitoleranssi on saavutettu, verenvuotoja on pystytty jälleen estämään tai kontrolloimaan Helixate NexGen -valmisteella, ja potilas on pystynyt taas jatkamaan estohoitoa ylläpitohoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikkien kirjattujen *in vivo* toipumisien analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että keskimääräinen pitoisuuden nousu oli 2 % per yksi IU/kg Helixate NexGen -valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu.

Jakautuminen ja eliminaatio

Helixate NexGen -valmisteeseen annon jälkeen hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti (kaksitilamallin mukaisesti) ja sen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Tämä on samanlaista kuin plasmasta eristetyllä tekijä VIII:lla, jonka puoliintumisaika on keskimäärin noin 13 tuntia. Bolusinfuusiona annettavan Helixate NexGen -valmisteeseen muut farmakokineettiset parametrit ovat: keskimääräinen MRT 0 - 48 on noin 22 tuntia ja puhdistuma noin 160 ml/h. Suurella leikkauksessa olleiden ja jatkuvaa infuusiohoitoa saaneiden 14 aikuispotilaan keskimääräinen puhdistuma oli hoidon alussa 188 ml/h, mikä vastaa nopeutta 3,0 ml/h/kg (vaihteluväli 1,6–4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkituilla koe-eläimillä (hiiri, rotta, kani ja koira) ei todettu akuutteja tai subakuutteja Helixate NexGen -valmisteesta johtuvia toksisia vaikutuksia edes käytettäessä suositeltuja terapeuttisia annoksia moninkertaisesti suurempia annoksia (suhteutettuna painoon).

Oktokogialfalla ei ole tehty erityisiä toksisuustutkimuksia toistuvalla annolla (lisääntymistoksisuus, krooninen toksisuus tai karsinogeenisuus) kaikilla nisäkäslajeilla esiintyvän heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan immuunivasteen vuoksi.

Helixate NexGen -valmisteeseen mutageenisia potentiaaleja ei ole tutkittu, koska mutageenisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo* Helixate NexGen -valmisteeseen edeltäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 80

Sakkarosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain mukana olevia antolaitteita saa käyttää, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on kuitenkin *in vitro* -kokeissa osoitettu 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa jatkuvaan infuusioon tarkoitetuissa PVC-pusseissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on *in vitro* -kokeissa osoitettu 3 tuntia.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Helixate NexGen -pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa halogenobutylikumitulppa ja alumiinisuoja), sisältää injektiokuiva-aineen
- yhden injektiopullon liuotinta (6 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinisuoja)
- lisäksi pakkaus, jossa on:
 - 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 injektioikanyyli/letku
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä desinfektiopyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helixate NexGen -valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Helixate NexGen injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) steriilin Mix2Vial-siirtolaitteen avulla. Valmiste on valmistettava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä komponenttia.

Pulloa sekoitetaan pyörivällä liikkeellä varovasti, kunnes kaikki jauhe on liennut. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Helixate NexGen -valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Valmis liuos vedetään pakkauksessa olevan Mix2Vial-siirtolaitteen läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun (molemmat pakkauksessa). Helixate NexGen on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa toimitettuja komponentteja käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään käyttämällä Mix2Vial-adapteria.

Valmiste on käytettävä kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Yksi injektiopullo sisältää 1000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa). Ihmisen hyytymistekijä VIII on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla (rDNA) hamsterinpoikasen munuaissoluissa, joissa on ihmisen hyytymistekijä VIII:n valmistusta ohjaava geeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml Helixate NexGen -valmistetta sisältää noin 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä yksivaiheista hyytymismäärittystä FDA Mega -standardin suhteen, joka oli kalibroitu kansainvälisinä yksiköinä (IU) WHO standardin suhteen. Helixate NexGen -valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4000 IU/mg proteiinia.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kuiva valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä jauhe tai jauhepuriste.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas ja väritön liuos.

Valmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla.

Valmiste ei sisällä von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Tämä valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII

-aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemusperäiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

I. Tarvittava annos (IU) = paino (kg) $\times$ haluttu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) $\times$ 0,5

II. Odotettu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) = $\frac{2 \times \text{annos (IU)}}{\text{paino (kg)}}$

Korvaushoidon annos, antotiheys ja kesto on sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (siihen vaikuttavat potilaan paino, hemofilian vaikeusaste, vuodon sijainti ja runsaus, vasta-aineiden (inhibiittorien) olemassaolo ja haluttu tekijä VIII -taso).

Annostaulukossa on esitetty ohjeelliset veren hyytymistekijä VIII:n minimitasot. Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea näissä vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana:

Vuodon voimakkuus/Kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko vuoto nivelonteloon, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot (kuten kallonsisäinen vuoto, nielun vuoto ja vaikea vatsaontelon vuoto)	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
Leikkaus		
<i>Pieni</i> kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	a) Bolusinfusiona Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla. b) Jatkuvana infusiona Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta lisätään ennen leikkausta boluksena aloitettavalla infuusiolla, jonka jälkeen hoitoa jatketaan heti jatkuvalle infuusiolla (IU/kg/h) vähintään 7 vuorokauden ajan, jolloin infuusiota säädetään potilaan vuorokausipuhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Käytettävä annos ja antotiheys tulee aina sovittaa yksilöllisesti klinisen tehon mukaan. Tietyissä olosuhteissa saatetaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannokseksi.

Hoidon aikana suositellaan asianmukaista tekijä VIII -pitoisuuksien määrittämistä annettavan annoksen ja infusioiden antotiheyden määrittämiseksi. Erityisesti suurten leikkaustoimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon täsmällinen seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja pitoisuudet ovat eri yksilöillä erilaisia.

Jatkuva infuusio

Puhdistuma voidaan saada infuusion aloitusnopeuden laskemiseksi määrittämällä hajoamiskäyrä ennen leikkausta tai aloittamalla hoito keskivertoväestölle tarkoitettulla antonopeudella (3,0–3,5 ml/h/kg) ja muuttamalla nopeutta tarpeen mukaan.

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/h/kg) × hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus (IU/ml).

Jatkuvan infuusion säilyvyys, kliininen säilyvyys ja säilyvyys *in vitro* on osoitettu käyttämällä mukana kuljetettavia pumppuja, joissa on PVC-säiliö. Helixate NexGen sisältää apuaineena pienen määrän polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylikloridista (PVC) valmistetuista materiaaleista. Tämä on syytä ottaa huomioon jatkuvan infuusion yhteydessä.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Helixate NexGenin tavallinen annos on 20 - 40 IU painokiloa kohti 2 - 3 päivän välein.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Pediatriset potilaat

Helixate NexGen -valmisteen teho ja turvallisuus kaikenikäisten lasten hoidossa on varmistettu.

Tietoa on saatu kliinisistä tutkimuksista 61:n alle 6-vuotiaan lapsen hoidosta ja ei-interventionaalisista tutkimuksista kaikenikäisillä lapsilla.

Potilaat, joilla on tekijä VIII inhibiittoreita (vasta-aineita)

Potilaita tulee seurata tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman tekijä VIII -aktiivisuutta ei saavuteta, tai jos vuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on määritettävä tekijä VIII:n inhibiittoritaso. Jos inhibiittoria on alle 10 BU/ml (Bethesda-yksikköä), rekombinantti hyytymistekijä VIII:n lisäannos voi neutraloida inhibiittorin ja mahdollistaa kliinisesti tehokkaan Helixate NexGen -hoidon jatkamisen. Inhibiittorin esiintyessä tarvittavat annokset kuitenkin vaihtelevat ja ne on sovitettava kliinisen vasteen ja plasman tekijä VIII -aktiivisuuden seurannan perusteella. Jos potilaan inhibiittoripitoisuus on yli 10 BU tai anamnestisesti vaste on voimakas, tulisi harkita (aktivoidun) protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin aktivoidun tekijä VII (rFVIIa) -valmisteen käyttöä. Tällaisten potilaiden hoito kuuluu aina lääkärille, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta.

Antotapa

Laskimoon

Helixate NexGen injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Jatkuva infuusio

Helixate NexGen voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus on laskettava puhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Esimerkiksi: 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka puhdistuma on 3 ml/h/kg, infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 IU/h/kg, jotta saavutetaan hyytymistekijä VIII:n 100 %:n pitoisuus. Antonopeuden (ml/tunnissa) laskeminen: infuusionopeus (IU/h/kg) x paino kilogrammoina/liuoksen pitoisuus (IU/ml).

Esimerkki jatkuvan infuusionopeuden laskemiseksi ensimmäisen bolusinjektion jälkeen

	Plasman hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus	Infuusio- nopeus IU/h/kg	Infuusionopeus 75 kg:n painoiselle potilaalle ml/h		
Puhdistuma: 3 ml/h/kg			rFVIII-liuoksen pitoisuus 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Voimakkaan verenvuodon aikana esiintyvän nopeutuneen puhdistuman yhteydessä tai kirurgisen toimenpiteen aikana tapahtuvan laajan kudosaaurion yhteydessä voidaan tarvita suurempaa infuusionopeutta.

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen, puhdistuma tulee laskea uudelleen joka päivä mitatulla FVIII pitoisuudella ja infuusionopeudella seuraavan yhtälön avulla:

Puhdistuma = infuusionopeus/hyytymistekijä VIII:n todellinen pitoisuus.

Jatkuvassa infuusiassa infuusiopussit tulee vaihtaa 24 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Helixate NexGen -valmisteella. Valmiste sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä sekä muiden ihmisproteiinien, kuin tekijän VIII, jäämiä.

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorit) muodostus tekijä VIII:lle on tunnettu hemofilia A:n hoitokomplikaatio. Nämä inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja tekijä VIII:n prokoagulanttiaktiivisuutta vastaan, ja niiden pitoisuus määritetään käyttäen muokattua analyysimenetelmää (Bethesda-yksiköinä millilitrassa plasmaa (BU/ml)). Inhibiittorien kehittymisriski korreloi tekijä VIII -altistukseen sekä muun muassa geneettisiin tekijöihin ja riski on suurin ensimmäisten 20 altistuspäivän aikana. Inhibiittoreita kehittyy harvoin ensimmäisten 100 altistuspäivän jälkeen.

Potilailla, joilla on aiempi historia inhibiittoreista ja yli 100 altistuskertaa, on havaittu inhibiittoreiden (matala titteri) uudelleen esiintymistä vaihdettaessa toisesta hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen.

Tämän vuoksi kaikkia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta valmistevaihdoksen jälkeen.

Yleisesti ottaen kaikkia hyytymistekijä VIII -valmisteita saavia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen seurannan ja laboratoriokokeiden avulla. Jos odotettua tekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada hallintaan ohjeiden mukaisella annoksella, on selvitettävä testein, onko tekijä VIII –inhibiittoria veressä. Potilailla, joilla inhibiittoripitoisuus on korkea, tekijä VIII -hoito voi olla tehotonta ja muita terapeuttisia vaihtoehtoja pitää harkita. Tällaisen potilaan hoitoa ohjaavan lääkärin on oltava perehtynyt hemofilian hoitoon ja tekijä VIII:n inhibiittoreihin.

Jatkuva infuusio

Jatkuvan infuusion käyttöä leikkausten yhteydessä selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisesti laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Natrium-pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa ja seurata kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Helixate NexGen -valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Helixate NexGen -valmisteella ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Helixate NexGen -valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Raskaus ja imetys

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta Helixate NexGen -valmisteen käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Sen vuoksi Helixate NexGen -valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helixate NexGenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rekombinantti tekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyys- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys), jotka voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Etenkin ihoon liittyvät oireet voivat olla yleisiä, mutta etenemistä vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien) pidetään harvinaisena.

Hemofilia A -potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä VIII:lle. Tämä tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi).

Yleisyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen /tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PUP- ja MTP-potilailla)*		Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PTP-potilailla kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa) *		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusio-paikan reaktiot		Infuusioon liittyvä kuumereaktio	
Immuunijärjestelmä		Ihoon liittyvät yliherkkyyss-reaktiot (kutina, nokkosihottuma ja ihottuma)		Systeemiset yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, pahoinvointi, poikkeava verenpaine ja huimaus)	
Hermosto					Makuhäiriö (Dysgeusia)

PUP-potilaat = aikaisemmin hoitamattomat potilaat (previously untreated patients)

PTP-potilaat = aikaisemmin hoidetut potilaat (previously treated patients)

MTP-potilaat = vähäisesti hoidetut potilaat (minimally treated patients)

* ks. kappale alla

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla (PUP-/ PTP-potilaat) on raportoitu inhibiittorien (vasta-aineiden) kehittymistä (katso kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa Helixate NexGen -valmistetta on käytetty vuotojen hoitoon 37:llä aikaisemmin hoitamattomalla potilaalla (PUP) ja 23:lla vähäisesti hoidetulla lapsipotilaalla (MTP, määritelmän mukaan ≤ 4 altistuspäivää), joiden residuaalinen FVIII:C < 2 IU/dl. Viidelle 37:stä (14 %) PUP-potilaasta ja neljälle 23:sta (17 %) MTP-potilaasta, joita oli hoidettu Helixate NexGen -valmisteella, muodostui vasta-aineita 20 altistuspäivän aikana. Kaiken kaikkiaan 9:lle 60:stä (15 %) kehittyi vasta-aineita. Yksi potilas ei osallistunut seurantaan ja yhdelle potilaalle kehittyi matalan titterin inhibiittori tutkimuksen jälkeisen seurannan aikana.

Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa inhibiittorimuodostuksen insidenssi aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla oli 64/183 (37,7 %) Helixate NexGenilla (kun potilaita seurattiin enintään 75 altistuspäivän ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa 73:lla aikaisemmin hoidetulla potilaalla (PTP, määritelmän mukaan enemmän kuin 100 altistuspäivää), joita seurattiin yli neljän vuoden ajan, ei todettu *de novo* vasta-aineiden muodostusta.

Laajoissa Helixate NexGenilla suoritetuissa myyntiluvan saamisen jälkeen suoritetuissa havainnoivissa tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 1 000 potilasta, havaittiin seuraavaa: vähemmän kuin 0,2 % PTP potilaista kehittyi *de novo* vasta-aineita.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja voimakkuuden odotetaan olevan lapsilla sama kuin kaikissa väestöryhmissä paitsi inhibiittorien muodostumisen osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostustapauksista ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02B D02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden määrittämisessä käytetty *in vitro* -menetelmä. APTT on pidentynyt kaikilla hemofiliapotilailla. APTT:n on todettu normalisoituvan samalla tavoin Helixate NexGen -valmisteen ja plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII -konsentraatin annon jälkeen.

Jatkuva infuusio

Kliinisessä lääketutkimuksessa osoitettiin hemofilia A:ta sairastavilla aikuispotilailla, joille tehtiin suuri leikkaus, että Helixate NexGen soveltuu annettavaksi jatkuvana infuusiona leikkausten yhteydessä (ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen). Tässä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisten laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Tutkimusten aikana potilaille ei kehittynyt kliinisesti merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteeseen sisältämille hyvin pienille määrittäville hiiren ja hamsterin proteiineille. Allergisten reaktioiden mahdollisuutta valmisteeseen aineosille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiineille, ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois tiettyjen altistuttujen potilaiden osalta. (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

Siedätyshoito (immuunitoleranssihoito)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilailta, joille on kehittynyt inhibiittoreita FVIII:lle. Retrospektiivinen tarkastelu tehtiin 40 potilaalla, ja 39 potilasta otettiin mukaan prospektiiviseen tutkijalähtöiseen kliiniseen tutkimukseen. Tiedot osoittavat, että Helixate NexGen -valmistetta on käytetty siedätyshoidon antamiseen. Kun immuunitoleranssi on saavutettu, verenvuotoja on pystytty jälleen estämään tai kontrolloimaan Helixate NexGen -valmisteella, ja potilas on pystynyt taas jatkamaan estohoitoa ylläpitohoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikkien kirjattujen *in vivo* toipumisien analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että keskimääräinen pitoisuuden nousu oli 2 % per yksi IU/kg Helixate NexGen -valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu.

Jakautuminen ja eliminaatio

Helixate NexGen -valmisteeseen annon jälkeen hyttymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti (kaksitilamallin mukaisesti) ja sen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Tämä on samanlaista kuin plasmasta eristetyllä tekijä VIII:lla, jonka puoliintumisaika on keskimäärin noin 13 tuntia. Bolusinfuusiona annettavan Helixate NexGen -valmisteeseen muut farmakokineettiset parametrit ovat: keskimääräinen MRT 0 - 48 on noin 22 tuntia ja puhdistuma noin 160 ml/h. Suuressa leikkauksessa olleiden ja jatkuvaa infuusihoitoa saaneiden 14 aikuispotilaan keskimääräinen puhdistuma oli hoidon alussa 188 ml/h, mikä vastaa nopeutta 3,0 ml/h/kg (vaihteluväli 1,6–4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkituilla koe-eläimillä (hiiri, rotta, kani ja koira) ei todettu akuutteja tai subakuutteja Helixate NexGen -valmisteesta johtuvia toksisia vaikutuksia edes käytettäessä suositeltuja terapeuttisia annoksia moninkertaisesti suurempia annoksia (suhteutettuna painoon).

Oktokogialfalla ei ole tehty erityisiä toksisuustutkimuksia toistuvalla annolla (lisääntymistoksisuus, krooninen toksisuus tai karsinogeenisuus) kaikilla nisäkäslajeilla esiintyvän heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan immuunivasteen vuoksi.

Helixate NexGen -valmisteeseen mutageenista potentiaalia ei ole tutkittu, koska mutageenisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo* Helixate NexGen -valmisteeseen edeltäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 80

Sakkarooosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain mukana olevia antolaitteita saa käyttää, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on kuitenkin *in vitro* -kokeissa osoitettu 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa jatkuvaan infuusioon tarkoitetuissa PVC-pusseissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on *in vitro* -kokeissa osoitettu 3 tuntia.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Helixate NexGen -pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa halogenobutylikumitulppa ja alumiinisuoja), sisältää injektiokuiva-aineen
- yhden injektiopullon liuotinta (6 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinisuoja)
- lisäksi pakkaus, jossa on:
 - 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 injektioikanyyli/letku
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä desinfektiopyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helixate NexGen -valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Helixate NexGen injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) steriilin Mix2Vial-siirtolaitteen avulla. Valmiste on valmistettava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä komponenttia.

Pulloa sekoitetaan pyörivällä liikkeellä varovasti, kunnes kaikki jauhe on liennut. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Helixate NexGen -valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Valmis liuos vedetään pakkauksessa olevan Mix2Vial-siirtolaitteen läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun (molemmat pakkauksessa). Helixate NexGen on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa toimitettuja komponentteja käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään käyttämällä Mix2Vial-adapteria.

Valmiste on käytettävä kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Yksi injektiopullo sisältää 2000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa). Ihmisen hyytymistekijä VIII on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla (rDNA) hamsterinpoikasen munuaissoluissa, joissa on ihmisen hyytymistekijä VIII:n valmistusta ohjaava geeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml Helixate NexGen -valmistetta sisältää noin 400 IU (2000 IU / 5,0 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä yksivaiheista hyytymismäärittystä FDA Mega -standardin suhteen, joka oli kalibroitu kansainvälisinä yksiköinä (IU) WHO standardin suhteen. Helixate NexGen -valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4000 IU/mg proteiinia.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kuiva valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä jauhe tai jauhepuriste.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas ja väritön liuos.

Valmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla.

Valmiste ei sisällä von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Tämä valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII

-aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemusperäiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

I. Tarvittava annos (IU) = paino (kg) $\times$ haluttu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) $\times$ 0,5

II. Odotettu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) = $\frac{2 \times \text{annos (IU)}}{\text{paino (kg)}}$

Korvaushoidon annos, antotiheys ja kesto on sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (siihen vaikuttavat potilaan paino, hemofilian vaikeusaste, vuodon sijainti ja runsaus, vasta-aineiden (inhibiittorien) olemassaolo ja haluttu tekijä VIII -taso).

Annostaulukossa on esitetty ohjeelliset veren hyytymistekijä VIII:n minimitasot. Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea näissä vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitajakson aikana:

Vuodon voimakkuus/Kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko vuoto nivelonteloon, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot (kuten kallonsisäinen vuoto, nielun vuoto ja vaikea vatsaontelon vuoto)	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
Leikkaus		
<i>Pieni</i> kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	a) Bolusinfusiona Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla. b) Jatkuvana infusiona Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta lisätään ennen leikkausta boluksena aloitettavalla infuusiolla, jonka jälkeen hoitoa jatketaan heti jatkuvalle infuusiolla (IU/kg/h) vähintään 7 vuorokauden ajan, jolloin infuusiota säädetään potilaan vuorokausipuhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Käytettävä annos ja antotiheys tulee aina sovittaa yksilöllisesti klinisen tehon mukaan. Tietyissä olosuhteissa saatetaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannokseksi.

Hoidon aikana suositellaan asianmukaista tekijä VIII -pitoisuuksien määrittämistä annettavan annoksen ja infusioiden antotiheyden määrittämiseksi. Erityisesti suurten leikkaustoimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon täsmällinen seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisajat ja pitoisuudet ovat eri yksilöillä erilaisia.

Jatkuva infuusio

Puhdistuma voidaan saada infuusion aloitusnopeuden laskemiseksi määrittämällä hajoamiskäyrä ennen leikkausta tai aloittamalla hoito keskivertoväestölle tarkoitettulla antonopeudella (3,0–3,5 ml/h/kg) ja muuttamalla nopeutta tarpeen mukaan.

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/h/kg) × hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus (IU/ml).

Jatkuvan infuusion säilyvyys, kliininen säilyvyys ja säilyvyys *in vitro* on osoitettu käyttämällä mukana kuljetettavia pumppuja, joissa on PVC-säiliö. Helixate NexGen sisältää apuaineena pienen määrän polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylikloridista (PVC) valmistetuista materiaaleista. Tämä on syytä ottaa huomioon jatkuvan infuusion yhteydessä.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Helixate NexGenin tavallinen annos on 20 - 40 IU painokiloa kohti 2 - 3 päivän välein.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Pediatriset potilaat

Helixate NexGen -valmisteen teho ja turvallisuus kaikenikäisten lasten hoidossa on varmistettu.

Tietoa on saatu kliinisistä tutkimuksista 61:n alle 6-vuotiaan lapsen hoidosta ja ei-interventionaalisista tutkimuksista kaikenikäisillä lapsilla.

Potilaat, joilla on tekijä VIII inhibiittoreita (vasta-aineita)

Potilaita tulee seurata tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman tekijä VIII -aktiivisuutta ei saavuteta, tai jos vuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on määritettävä tekijä VIII:n inhibiittoritaso. Jos inhibiittoria on alle 10 BU/ml (Bethesda-yksikköä), rekombinantti hyytymistekijä VIII:n lisäannos voi neutraloida inhibiittorin ja mahdollistaa kliinisesti tehokkaan Helixate NexGen -hoidon jatkamisen. Inhibiittorin esiintyessä tarvittavat annokset kuitenkin vaihtelevat ja ne on sovitettava kliinisen vasteen ja plasman tekijä VIII -aktiivisuuden seurannan perusteella. Jos potilaan inhibiittoripitoisuus on yli 10 BU tai anamnestisesti vaste on voimakas, tulisi harkita (aktivoidun) protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin aktivoidun tekijä VII (rFVIIa) -valmisteen käyttöä. Tällaisten potilaiden hoito kuuluu aina lääkärille, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta.

Antotapa

Laskimoon

Helixate NexGen injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Jatkuva infuusio

Helixate NexGen voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus on laskettava puhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Esimerkiksi: 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka puhdistuma on 3 ml/h/kg, infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 IU/h/kg, jotta saavutetaan hyytymistekijä VIII:n 100 %:n pitoisuus. Antonopeuden (ml/tunnissa) laskeminen: infuusionopeus (IU/h/kg) x paino kilogrammoina/liuoksen pitoisuus (IU/ml).

Esimerkki jatkuvan infuusionopeuden laskemiseksi ensimmäisen bolusinjektion jälkeen

	Plasman hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus	Infuusio- nopeus IU/h/kg	Infuusionopeus 75 kg:n painoiselle potilaalle ml/h		
Puhdistuma: 3 ml/h/kg			rFVIII-liuoksen pitoisuus 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Voimakkaan verenvuodon aikana esiintyvän nopeutuneen puhdistuman yhteydessä tai kirurgisen toimenpiteen aikana tapahtuvan laajan kudosaaurion yhteydessä voidaan tarvita suurempaa infuusionopeutta.

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen, puhdistuma tulee laskea uudelleen joka päivä mitatulla FVIII pitoisuudella ja infuusionopeudella seuraavan yhtälön avulla:

Puhdistuma = infuusionopeus/hyytymistekijä VIII:n todellinen pitoisuus.

Jatkuvassa infuusiassa infuusiopussit tulee vaihtaa 24 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Helixate NexGen -valmisteella. Valmiste sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä sekä muiden ihmisproteiinien, kuin tekijän VIII, jäämiä.

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorit) muodostus tekijä VIII:lle on tunnettu hemofilia A:n hoitokomplikaatio. Nämä inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja tekijä VIII:n prokoagulanttiaktiivisuutta vastaan, ja niiden pitoisuus määritetään käyttäen muokattua analyysimenetelmää (Bethesda-yksiköinä millilitrassa plasmaa (BU/ml)). Inhibiittorien kehittymisriski korreloi tekijä VIII -altistukseen sekä muun muassa geneettisiin tekijöihin ja riski on suurin ensimmäisten 20 altistuspäivän aikana. Inhibiittoreita kehittyy harvoin ensimmäisten 100 altistuspäivän jälkeen.

Potilailla, joilla on aiempi historia inhibiittoreista ja yli 100 altistuskertaa, on havaittu inhibiittoreiden (matala titteri) uudelleen esiintymistä vaihdettaessa toisesta hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen.

Tämän vuoksi kaikkia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta valmistevaihdoksen jälkeen.

Yleisesti ottaen kaikkia hyytymistekijä VIII -valmisteita saavia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen seurannan ja laboratoriokokeiden avulla. Jos odotettua tekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada hallintaan ohjeiden mukaisella annoksella, on selvitettävä testein, onko tekijä VIII –inhibiittoria veressä. Potilailla, joilla inhibiittoripitoisuus on korkea, tekijä VIII -hoito voi olla tehotonta ja muita terapeuttisia vaihtoehtoja pitää harkita. Tällaisen potilaan hoitoa ohjaavan lääkärin on oltava perehtynyt hemofilian hoitoon ja tekijä VIII:n inhibiittoreihin.

Jatkuva infuusio

Jatkuvan infuusion käyttöä leikkausten yhteydessä selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisesti laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Natrium-pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa ja seurata kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Helixate NexGen -valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Helixate NexGen -valmisteella ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Helixate NexGen -valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Raskaus ja imetys

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta Helixate NexGen -valmisteen käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Sen vuoksi Helixate NexGen -valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helixate NexGenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rekombinantti tekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyys- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys), jotka voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Etenkin ihoon liittyvät oireet voivat olla yleisiä, mutta etenemistä vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien) pidetään harvinaisena.

Hemofilia A -potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä VIII:lle. Tämä tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi).

Yleisyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen /tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PUP- ja MTP-potilailla)*		Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PTP-potilailla kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa) *		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusio-paikan reaktiot		Infuusioon liittyvä kuumereaktio	
Immuunijärjestelmä		Ihoon liittyvät yliherkkyyss-reaktiot (kutina, nokkosihottuma ja ihottuma)		Systeemiset yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, pahoinvointi, poikkeava verenpaine ja huimaus)	
Hermosto					Makuhäiriö (Dysgeusia)

PUP-potilaat = aikaisemmin hoitamattomat potilaat (previously untreated patients)

PTP-potilaat = aikaisemmin hoidetut potilaat (previously treated patients)

MTP-potilaat = vähäisesti hoidetut potilaat (minimally treated patients)

* ks. kappale alla

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla (PUP-/ PTP-potilaat) on raportoitu inhibiittorien (vasta-aineiden) kehittymistä (katso kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa Helixate NexGen -valmistetta on käytetty vuotojen hoitoon 37:llä aikaisemmin hoitamattomalla potilaalla (PUP) ja 23:lla vähäisesti hoidetulla lapsipotilaalla (MTP, määritelmän mukaan ≤ 4 altistuspäivää), joiden residuaalinen FVIII:C < 2 IU/dl. Viidelle 37:stä (14 %) PUP-potilaasta ja neljälle 23:sta (17 %) MTP-potilaasta, joita oli hoidettu Helixate NexGen -valmisteella, muodostui vasta-aineita 20 altistuspäivän aikana. Kaiken kaikkiaan 9:lle 60:stä (15 %) kehittyi vasta-aineita. Yksi potilas ei osallistunut seurantaan ja yhdelle potilaalle kehittyi matalan titterin inhibiittori tutkimuksen jälkeisen seurannan aikana.

Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa inhibiittorimuodostuksen insidenssi aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla oli 64/183 (37,7 %) Helixate NexGenilla (kun potilaita seurattiin enintään 75 altistuspäivän ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa 73:lla aikaisemmin hoidetulla potilaalla (PTP, määritelmän mukaan enemmän kuin 100 altistuspäivää), joita seurattiin yli neljän vuoden ajan, ei todettu *de novo* vasta-aineiden muodostusta.

Laajoissa Helixate NexGenilla suoritetuissa myyntiluvan saamisen jälkeen suoritetuissa havainnoivissa tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 1 000 potilasta, havaittiin seuraavaa: vähemmän kuin 0,2 % PTP potilaista kehittyi *de novo* vasta-aineita.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja voimakkuuden odotetaan olevan lapsilla sama kuin kaikissa väestöryhmissä paitsi inhibiittorien muodostumisen osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostustapauksista ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02B D02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden määrittämisessä käytetty *in vitro* -menetelmä. APTT on pidentynyt kaikilla hemofiliapotilailla. APTT:n on todettu normalisoituvan samalla tavoin Helixate NexGen -valmisteen ja plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII -konsentraatin annon jälkeen.

Jatkuva infuusio

Kliinisessä lääketutkimuksessa osoitettiin hemofilia A:ta sairastavilla aikuispotilailla, joille tehtiin suuri leikkaus, että Helixate NexGen soveltuu annettavaksi jatkuvana infuusiona leikkausten yhteydessä (ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen). Tässä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisten laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Tutkimusten aikana potilaille ei kehittynyt kliinisesti merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteeseen sisältämille hyvin pienille määriille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisten reaktioiden mahdollisuutta valmisteeseen aineosille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois tiettyjen altistuttujen potilaiden osalta. (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

Siedätyshoito (immuunitoleranssihoito)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilailta, joille on kehittynyt inhibiittoreita FVIII:lle. Retrospektiivinen tarkastelu tehtiin 40 potilaalla, ja 39 potilasta otettiin mukaan prospektiiviseen tutkijalähtöiseen kliniseen tutkimukseen. Tiedot osoittavat, että Helixate NexGen -valmistetta on käytetty siedätyshoidon antamiseen. Kun immuunitoleranssi on saavutettu, verenvuotoja on pystytty jälleen estämään tai kontrolloimaan Helixate NexGen -valmisteella, ja potilas on pystynyt taas jatkamaan estohoitoa ylläpitohoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikkien kirjattujen *in vivo* toipumisien analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että keskimääräinen pitoisuuden nousu oli 2 % per yksi IU/kg Helixate NexGen -valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu.

Jakautuminen ja eliminaatio

Helixate NexGen -valmisteeseen annon jälkeen hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti (kaksitilamallin mukaisesti) ja sen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Tämä on samanlaista kuin plasmasta eristetyllä tekijä VIII:lla, jonka puoliintumisaika on keskimäärin noin 13 tuntia. Bolusinfuusiona annettavan Helixate NexGen -valmisteeseen muut farmakokineettiset parametrit ovat: keskimääräinen MRT 0 - 48 on noin 22 tuntia ja puhdistuma noin 160 ml/h. Suuressa leikkauksessa olleiden ja jatkuvaa infuusiohoitoa saaneiden 14 aikuispotilaan keskimääräinen puhdistuma oli hoidon alussa 188 ml/h, mikä vastaa nopeutta 3,0 ml/h/kg (vaihteluväli 1,6–4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkituilla koe-eläimillä (hiiri, rotta, kani ja koira) ei todettu akuutteja tai subakuutteja Helixate NexGen -valmisteesta johtuvia toksisia vaikutuksia edes käytettäessä suositeltuja terapeutisia annoksia moninkertaisesti suurempia annoksia (suhteutettuna painoon).

Oktokogialfalla ei ole tehty erityisiä toksisuustutkimuksia toistuvalla annolla (lisääntymistoksisuus, krooninen toksisuus tai karsinogeenisuus) kaikilla nisäkäslajeilla esiintyvän heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan immuunivasteen vuoksi.

Helixate NexGen -valmisteeseen mutageenista potentiaalia ei ole tutkittu, koska mutageenisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo* Helixate NexGen -valmisteeseen edeltäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 80

Sakkarooosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain mukana olevia antolaitteita saa käyttää, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on kuitenkin *in vitro* -kokeissa osoitettu 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa jatkuvaan infuusioon tarkoitetuissa PVC-pusseissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on *in vitro* -kokeissa osoitettu 3 tuntia.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Helixate NexGen -pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa halogenobutylikumitulppa ja alumiinisuoja), sisältää injektiokuiva-aineen
- yhden injektiopullon liuotinta (6 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinisuoja)
- lisäksi pakkaus, jossa on:
 - 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 injektioikanyyli/letku
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä desinfektiopyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helixate NexGen -valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Helixate NexGen injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (5,0 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) steriilin Mix2Vial-siirtolaitteen avulla. Valmiste on valmistettava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä komponenttia.

Pulloa sekoitetaan pyörivällä liikkeellä varovasti, kunnes kaikki jauhe on liennut. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Helixate NexGen -valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Valmis liuos vedetään pakkauksessa olevan Mix2Vial-siirtolaitteen läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun (molemmat pakkauksessa). Helixate NexGen on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa toimitettuja komponentteja käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään käyttämällä Mix2Vial-adapteria.

Valmiste on käytettävä kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNILUVAN HALTIJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

8. MYYNILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/004

9. MYYNILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Yksi injektiopullo sisältää 3000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa). Ihmisen hyytymistekijä VIII on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla (rDNA) hamsterinpoikasen munuaissoluissa, joissa on ihmisen hyytymistekijä VIII:n valmistusta ohjaava geeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml Helixate NexGen -valmistetta sisältää noin 600 IU (3000 IU / 5,0 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä yksivaiheista hyytymismäärittystä FDA Mega -standardin suhteen, joka oli kalibroitu kansainvälisinä yksiköinä (IU) WHO standardin suhteen. Helixate NexGen -valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4000 IU/mg proteiinia.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kuiva valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä jauhe tai jauhepuriste.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas ja väritön liuos.

Valmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla.

Valmiste ei sisällä von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Tämä valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman tekijä VIII

-aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Vaadittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemusperäiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

I. Tarvittava annos (IU) = paino (kg) × haluttu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) × 0,5

II. Odotettu tekijä VIII -tason nousu (% normaalista) =
$$\frac{2 \times \text{annos (IU)}}{\text{paino (kg)}}$$

Korvaushoidon annos, antotiheys ja kesto on sovittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (siihen vaikuttavat potilaan paino, hemofilian vaikeusaste, vuodon sijainti ja runsaus, vasta-aineiden (inhibiittorien) olemassaolo ja haluttu tekijä VIII -taso).

Annostaulukossa on esitetty ohjeelliset veren hyytymistekijä VIII:n minimitasot. Tekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea näissä vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana:

Vuodon voimakkuus/Kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko vuoto nivelonteloon, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot (kuten kallonsisäinen vuoto, nielun vuoto ja vaikea vatsaontelon vuoto)	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
Leikkaus		
<i>Pieni</i> kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	a) Bolusinfusiona Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla. b) Jatkuvana infusiona Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta lisätään ennen leikkausta boluksena aloitettavalla infuusiolla, jonka jälkeen hoitoa jatketaan heti jatkuvalle infuusiolla (IU/kg/h) vähintään 7 vuorokauden ajan, jolloin infuusiota säädetään potilaan vuorokausipuhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Käytettävä annos ja antotiheys tulee aina sovittaa yksilöllisesti klinisen tehon mukaan. Tietyissä olosuhteissa saatetaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannokseksi.

Hoidon aikana suositellaan asianmukaista tekijä VIII -pitoisuuksien määrittämistä annettavan annoksen ja infusioiden antotiheyden määrittämiseksi. Erityisesti suurten leikkaustoimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon täsmällinen seuranta hyytymistekijämääritysten (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella yksilöllisesti siten, että puoliintumisaikat ja pitoisuudet ovat eri yksilöillä erilaisia.

Jatkuva infuusio

Puhdistuma voidaan saada infuusion aloitusnopeuden laskemiseksi määrittämällä hajoamiskäyrä ennen leikkausta tai aloittamalla hoito keskivertoväestölle tarkoitettulla antonopeudella (3,0–3,5 ml/h/kg) ja muuttamalla nopeutta tarpeen mukaan.

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/h/kg) × hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus (IU/ml).

Jatkuvan infuusion säilyvyys, kliininen säilyvyys ja säilyvyys *in vitro* on osoitettu käyttämällä mukana kuljetettavia pumppuja, joissa on PVC-säiliö. Helixate NexGen sisältää apuaineena pienen määrän polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylikloridista (PVC) valmistetuista materiaaleista. Tämä on syytä ottaa huomioon jatkuvan infuusion yhteydessä.

Profylaksi

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Helixate NexGenin tavallinen annos on 20 - 40 IU painokiloa kohti 2 - 3 päivän välein.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Pediatriset potilaat

Helixate NexGen -valmisteen teho ja turvallisuus kaikenikäisten lasten hoidossa on varmistettu.

Tietoa on saatu kliinisistä tutkimuksista 61:n alle 6-vuotiaan lapsen hoidosta ja ei-interventionaalisista tutkimuksista kaikenikäisillä lapsilla.

Potilaat, joilla on tekijä VIII inhibiittoreita (vasta-aineita)

Potilaita tulee seurata tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman tekijä VIII -aktiivisuutta ei saavuteta, tai jos vuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on määritettävä tekijä VIII:n inhibiittoritaso. Jos inhibiittoria on alle 10 BU/ml (Bethesda-yksikköä), rekombinantti hyytymistekijä VIII:n lisäannos voi neutraloida inhibiittorin ja mahdollistaa kliinisesti tehokkaan Helixate NexGen -hoidon jatkamisen. Inhibiittorin esiintyessä tarvittavat annokset kuitenkin vaihtelevat ja ne on sovitettava kliinisen vasteen ja plasman tekijä VIII -aktiivisuuden seurannan perusteella. Jos potilaan inhibiittoripitoisuus on yli 10 BU tai anamnestisesti vaste on voimakas, tulisi harkita (aktivoidun) protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin aktivoidun tekijä VII (rFVIIa) -valmisteen käyttöä. Tällaisten potilaiden hoito kuuluu aina lääkärille, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta.

Antotapa

Laskimoon

Helixate NexGen injisoidaan laskimoon usean minuutin aikana. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Jatkuva infuusio

Helixate NexGen voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus on laskettava puhdistuman ja hyytymistekijä VIII:n halutun pitoisuuden mukaan.

Esimerkiksi: 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka puhdistuma on 3 ml/h/kg, infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 IU/h/kg, jotta saavutetaan hyytymistekijä VIII:n 100 %:n pitoisuus. Antonopeuden (ml/tunnissa) laskeminen: infuusionopeus (IU/h/kg) x paino kilogrammoina/liuoksen pitoisuus (IU/ml).

Esimerkki jatkuvan infuusionopeuden laskemiseksi ensimmäisen bolusinjektion jälkeen

	Plasman hyytymistekijä VIII:n haluttu pitoisuus	Infuusio- nopeus IU/h/kg	Infuusionopeus 75 kg:n painoiselle potilaalle ml/h		
Puhdistuma: 3 ml/h/kg			rFVIII-liuoksen pitoisuus 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Voimakkaan verenvuodon aikana esiintyvän nopeutuneen puhdistuman yhteydessä tai kirurgisen toimenpiteen aikana tapahtuvan laajan kudosaaurion yhteydessä voidaan tarvita suurempaa infuusionopeutta.

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen, puhdistuma tulee laskea uudelleen joka päivä mitatulla FVIII pitoisuudella ja infuusionopeudella seuraavan yhtälön avulla:

Puhdistuma = infuusionopeus/hyytymistekijä VIII:n todellinen pitoisuus.

Jatkuvassa infuusiassa infuusiopussit tulee vaihtaa 24 tunnin välein.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Helixate NexGen -valmisteella. Valmiste sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä sekä muiden ihmisproteiinien, kuin tekijän VIII, jäämiä.

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorit) muodostus tekijä VIII:lle on tunnettu hemofilia A:n hoitokomplikaatio. Nämä inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja tekijä VIII:n prokoagulanttiaktiivisuutta vastaan, ja niiden pitoisuus määritetään käyttäen muokattua analyysimenetelmää (Bethesda-yksiköinä millilitrassa plasmaa (BU/ml)). Inhibiittorien kehittymisriski korreloi tekijä VIII -altistukseen sekä muun muassa geneettisiin tekijöihin ja riski on suurin ensimmäisten 20 altistuspäivän aikana. Inhibiittoreita kehittyy harvoin ensimmäisten 100 altistuspäivän jälkeen.

Potilailla, joilla on aiempi historia inhibiittoreista ja yli 100 altistuskertaa, on havaittu inhibiittoreiden (matala titteri) uudelleen esiintymistä vaihdettaessa toisesta hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen.

Tämän vuoksi kaikkia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta valmistevaihdoksen jälkeen.

Yleisesti ottaen kaikkia hyytymistekijä VIII -valmisteita saavia potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen seurannan ja laboratoriokokeiden avulla. Jos odotettua tekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada hallintaan ohjeiden mukaisella annoksella, on selvitettävä testein, onko tekijä VIII –inhibiittoria veressä. Potilailla, joilla inhibiittoripitoisuus on korkea, tekijä VIII -hoito voi olla tehotonta ja muita terapeuttisia vaihtoehtoja pitää harkita. Tällaisen potilaan hoitoa ohjaavan lääkärin on oltava perehtynyt hemofilian hoitoon ja tekijä VIII:n inhibiittoreihin.

Jatkuva infuusio

Jatkuvan infuusion käyttöä leikkausten yhteydessä selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisesti laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Natrium-pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa ja seurata kardiovaskulaaristen riskien varalta.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

Dokumentointi

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta annettaessa Helixate NexGen -valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta tiedot yhteydestä potilaan ja lääkevalmisteen erän välillä säilyvät.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Helixate NexGen -valmisteella ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Helixate NexGen -valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä.

Raskaus ja imetys

Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta Helixate NexGen -valmisteen käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Sen vuoksi Helixate NexGen -valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helixate NexGenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rekombinantti tekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyys- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys), jotka voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Etenkin ihoon liittyvät oireet voivat olla yleisiä, mutta etenemistä vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien) pidetään harvinaisena.

Hemofilia A -potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä VIII:lle. Tämä tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi).

Yleisyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen /tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PUP- ja MTP-potilailla)*		Tekijä VIII vasta-aineiden muodostus (raportoitu PTP-potilailla kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa) *		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusio-paikan reaktiot		Infuusioon liittyvä kuumereaktio	
Immuunijärjestelmä		Ihoon liittyvät yliherkkyyss-reaktiot (kutina, nokkosihottuma ja ihottuma)		Systeemiset yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, pahoinvointi, poikkeava verenpaine ja huimaus)	
Hermosto					Makuhäiriö (Dysgeusia)

PUP-potilaat = aikaisemmin hoitamattomat potilaat (previously untreated patients)

PTP-potilaat = aikaisemmin hoidetut potilaat (previously treated patients)

MTP-potilaat = vähäisesti hoidetut potilaat (minimally treated patients)

* ks. kappale alla

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla (PUP-/ PTP-potilaat) on raportoitu inhibiittorien (vasta-aineiden) kehittymistä (katso kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa Helixate NexGen -valmistetta on käytetty vuotojen hoitoon 37:llä aikaisemmin hoitamattomalla potilaalla (PUP) ja 23:lla vähäisesti hoidetulla lapsipotilaalla (MTP, määritelmän mukaan ≤ 4 altistuspäivää), joiden residuaalinen FVIII:C < 2 IU/dl. Viidelle 37:stä (14 %) PUP-potilaasta ja neljälle 23:sta (17 %) MTP-potilaasta, joita oli hoidettu Helixate NexGen -valmisteella, muodostui vasta-aineita 20 altistuspäivän aikana. Kaiken kaikkiaan 9:lle 60:stä (15 %) kehittyi vasta-aineita. Yksi potilas ei osallistunut seurantaan ja yhdelle potilaalle kehittyi matalan titterin inhibiittori tutkimuksen jälkeisen seurannan aikana.

Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa inhibiittorimuodostuksen insidenssi aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla oli 64/183 (37,7 %) Helixate NexGenilla (kun potilaita seurattiin enintään 75 altistuspäivän ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa 73:lla aikaisemmin hoidetulla potilaalla (PTP, määritelmän mukaan enemmän kuin 100 altistuspäivää), joita seurattiin yli neljän vuoden ajan, ei todettu *de novo* vasta-aineiden muodostusta.

Laajoissa Helixate NexGenilla suoritetuissa myyntiluvan saamisen jälkeen suoritetuissa havainnoivissa tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 1 000 potilasta, havaittiin seuraavaa: vähemmän kuin 0,2 % PTP potilaista kehittyi *de novo* vasta-aineita.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja voimakkuuden odotetaan olevan lapsilla sama kuin kaikissa väestöryhmissä paitsi inhibiittorien muodostumisen osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostustapauksista ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02B D02

Vaikutusmekanismi

Tekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (tekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa tekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitunut tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta tekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin tekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden määrittämisessä käytetty *in vitro* -menetelmä. APTT on pidentynyt kaikilla hemofiliapotilailla. APTT:n on todettu normalisoituvan samalla tavoin Helixate NexGen -valmisteen ja plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII -konsentraatin annon jälkeen.

Jatkuva infuusio

Kliinisessä lääketutkimuksessa osoitettiin hemofilia A:ta sairastavilla aikuispotilailla, joille tehtiin suuri leikkaus, että Helixate NexGen soveltuu annettavaksi jatkuvana infuusiona leikkausten yhteydessä (ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen). Tässä tutkimuksessa käytettiin hepariinia estämään tromboflebiitin kehittyminen infuusiokohtaan samoin kuin muidenkin pitkäkestoisten laskimoon annettavien infuusioiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Tutkimusten aikana potilaille ei kehittynyt kliinisesti merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteeseen sisältämille hyvin pienille määriille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisten reaktioiden mahdollisuutta valmisteeseen aineosille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois tiettyjen altistuttujen potilaiden osalta. (ks. kohdat 4.3. ja 4.4).

Siedätyshoito (immuunitoleranssihoito)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilailta, joille on kehittynyt inhibiittoreita FVIII:lle. Retrospektiivinen tarkastelu tehtiin 40 potilaalla, ja 39 potilasta otettiin mukaan prospektiiviseen tutkijalähtöiseen kliniseen tutkimukseen. Tiedot osoittavat, että Helixate NexGen -valmistetta on käytetty siedätyshoidon antamiseen. Kun immuunitoleranssi on saavutettu, verenvuotoja on pystytty jälleen estämään tai kontrolloimaan Helixate NexGen -valmisteella, ja potilas on pystynyt taas jatkamaan estohoitoa ylläpitohoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kaikkien kirjattujen *in vivo* toipumisien analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että keskimääräinen pitoisuuden nousu oli 2 % per yksi IU/kg Helixate NexGen -valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa tekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu.

Jakautuminen ja eliminaatio

Helixate NexGen -valmisteeseen annon jälkeen hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti (kaksitilamallin mukaisesti) ja sen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Tämä on samanlaista kuin plasmasta eristetyllä tekijä VIII:lla, jonka puoliintumisaika on keskimäärin noin 13 tuntia. Bolusinfuusiona annettavan Helixate NexGen -valmisteeseen muut farmakokineettiset parametrit ovat: keskimääräinen MRT 0 - 48 on noin 22 tuntia ja puhdistuma noin 160 ml/h. Suuressa leikkauksessa olleiden ja jatkuvaa infuusiohoitoa saaneiden 14 aikuispotilaan keskimääräinen puhdistuma oli hoidon alussa 188 ml/h, mikä vastaa nopeutta 3,0 ml/h/kg (vaihteluväli 1,6–4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkituilla koe-eläimillä (hiiri, rotta, kani ja koira) ei todettu akuutteja tai subakuutteja Helixate NexGen -valmisteesta johtuvia toksisia vaikutuksia edes käytettäessä suositeltuja terapeuttisia annoksia moninkertaisesti suurempia annoksia (suhteutettuna painoon).

Oktokogialfalla ei ole tehty erityisiä toksisuustutkimuksia toistuvalla annolla (lisääntymistoksisuus, krooninen toksisuus tai karsinogeenisuus) kaikilla nisäkäslajeilla esiintyvän heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan immuunivasteen vuoksi.

Helixate NexGen -valmisteeseen mutageenista potentiaalia ei ole tutkittu, koska mutageenisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo* Helixate NexGen -valmisteeseen edeltäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 80

Sakkarooosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Vain mukana olevia antolaitteita saa käyttää, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttuminen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on kuitenkin *in vitro* -kokeissa osoitettu 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa jatkuvaan infuusioon tarkoitetuissa PVC-pusseissa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on *in vitro* -kokeissa osoitettu 3 tuntia.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Helixate NexGen -pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa halogenobutylikumitulppa ja alumiinisuoja), sisältää injektiokuiva-aineen
- yhden injektiopullon liuotinta (6 ml kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinisuoja)
- lisäksi pakkaus, jossa on:
 - 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 injektioikanyyli/letku
 - 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
 - 2 kertakäyttöistä desinfektiopyyhettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helixate NexGen -valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Helixate NexGen injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (5,0 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) steriilin Mix2Vial-siirtolaitteen avulla. Valmiste on valmistettava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä komponenttia.

Pulloa sekoitetaan pyörivällä liikkeellä varovasti, kunnes kaikki jauhe on liennut. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Helixate NexGen -valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Valmis liuos vedetään pakkauksessa olevan Mix2Vial-siirtolaitteen läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun (molemmat pakkauksessa). Helixate NexGen on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa toimitettuja komponentteja käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään käyttämällä Mix2Vial-adapteria.

Valmiste on käytettävä kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/005

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 250 IU oktokogialfaa (pitoisuus 100 IU/ml valmiissa liuoksessa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Valmiste on tarkoitettu kertakäyttöiseksi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty huoneenlämmössä):.....

Älä käytä tämän päiväyksen jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25°C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen. Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Helixate NexGen 250

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU oktokogialfaa (pitoisuus 100 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLO, JOSSA 2,5 ml INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen Helixate NexGen – liuoksen valmistusta. Käytä koko liuotinmäärä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 500 IU oktokogialfaa (pitoisuus 200 IU/ml valmiissa liuoksessa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Valmiste on tarkoitettu kertakäyttöiseksi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty huoneenlämmössä):.....

Älä käytä tämän päiväyksen jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25°C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen. Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/002

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Helixate NexGen 500

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU oktokogialfaa (pitoisuus 200 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLO, JOSSA 2,5 ml INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen Helixate NexGen – liuoksen valmistusta. Käytä koko liuotinmäärä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 1000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Valmiste on tarkoitettu kertakäyttöiseksi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty huoneenlämmössä):.....

Älä käytä tämän päiväyksen jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25°C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen. Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/003

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Helixate NexGen 1000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLO, JOSSA 2,5 ml INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen Helixate NexGen – liuoksen valmistusta. Käytä koko liuotinmäärä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 2000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa 5,0 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Valmiste on tarkoitettu kertakäyttöiseksi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty huoneenlämmössä):.....

Älä käytä tämän päiväyksen jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25°C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen. Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/004

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Helixate NexGen 2000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLO, JOSSA 5,0 ml INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen Helixate NexGen – liuoksen valmistusta. Käytä koko liuotinmäärä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5,0 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 3000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 600 IU/ml valmiissa liuoksessa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa 5,0 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Valmiste on tarkoitettu kertakäyttöiseksi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty huoneenlämmössä):.....

Älä käytä tämän päiväyksen jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25°C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen. Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/144/005

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Helixate NexGen 3000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3000 IU oktokogialfaa (pitoisuus 600 IU/ml valmiissa liuoksessa).

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLO, JOSSA 5,0 ml INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen Helixate NexGen – liuoksen valmistusta. Käytä koko liuotinmäärä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5,0 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Helixate NexGen 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Helixate NexGen 250 IU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 250 IU -valmistetta
3. Miten Helixate NexGen 250 IU -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Helixate NexGen 250 IU -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Helixate NexGen 250 IU on ja mihin sitä käytetään

Helixate NexGen 250 IU sisältää vaikuttavana aineena rekombinantti ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogialfa).

Helixate NexGen -valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille. Tämä valmiste ei sisällä ns. von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Injektiopullo sisältää kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää jauhetta tai jauhepuristeen. Lisäksi se sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä valmisteen käyttövalmiiksi saattamista varten.

Injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine sisältää 250 IU (kansainvälistä yksikköä) oktokogialfaa. Kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteeksi tarkoitettuun veteen, injektiopullossa oleva käyttövalmis liuos sisältää 100 IU/ml oktokogialfaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 250 IU -valmistetta

Älä käytä Helixate NexGen 250 IU -valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa*).
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaiselle.

Jos olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Helixate NexGen 250 IU -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Helixate NexGen 250 IU -valmisteen suhteen

- Jos tunnet ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta, pahoinvointia, heikotusta tai huimausta seistessä, olet voinut saada harvinaisen ja vakavan äkillisen allergisen reaktion (ns. anafylaktinen reaktio) tästä lääkkeestä. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- Lääkäri voi tehdä sinulle tutkimuksia, joiden avulla varmistetaan se, että käyttämälläsi tämän lääkevalmisteen annoksella saadaan riittävät hyytymistekijä VIII -pitoisuudet veressäsi.
- Jos tämän lääke valmisteen käyttö ei pidä verenvuotoja hallinnassa tavallisella annoksellasi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinulle on voinut muodostua ns. hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita ja lääkärin pitää ehkä tehdä tutkimuksia asian varmistamiseksi. Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit ovat veressä olevia vasta-aineita, jotka estävät käyttämäsi hyytymistekijä VIII:n vaikutusta ja tämän vuoksi lääke ei estä ja hallitse riittävän tehokkaasti verenvuotoja.
- Jos sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja vaihdet käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- Jos Helixate NexGen -valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatetrin asettamista, sinua hoitavan lääkärin on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Muut lääkevalmisteet ja Helixate NexGen 250 IU

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tunneta. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Helixate NexGen 250 IU -valmisteen suvunjatkamiskyvystä tai käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole kokemusta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy sen vuoksi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

Helixate NexGen 250 IU sisältää natriumia

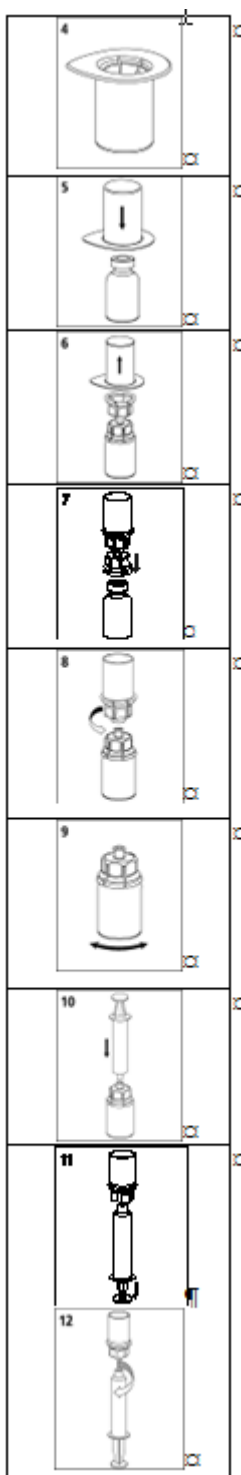
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per injektioampulli, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Helixate NexGen 250 IU -valmistetta käytetään

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon ja valmis liuos tulee käyttää 3 tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

- Sinun tulee suorittaa käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu aseptisissa (puhdas, bakteeriton) olosuhteissa. Käytä liuoksen valmistamisessa ja annossa ainoastaan kussakin tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia välineitä. Jos näitä komponentteja ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.
- Käyttövalmiiksi saatettu liuos suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään Mix2Vial-adapteria käyttämällä.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuosta, jos siinä on nähtävissä hiukkasia tai jos se on sameaa. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä apuna alla olevia käyttöohjeita:

Käyttövalmiiksi saattaminen ja antotapa



1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
2. Lämmitä avaamaton injektiopullo ja liuotinpullo käsissäsi sopivan lämpöiseksi (ei yli 37 °C).
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että irti napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä injektiokuiva-ainepullostta että liuotinpullosta ja että kumitulpat on käsitelty aseptisellä liuoksella ja ne ovat ehtineet kuivua.
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. **Älä** poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!
5. Aseta liuotinpullo tasaiselle puhtaalle alustalle ja ota pullostta tukeva ote. Ota Mix2Vial-laite läpipainopakkauksineen ja työnnä sinisen adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** liuotinpullon tulpan läpi.
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä reunoista kiinni ja vetämällä **kohtisuorasti** ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
7. Aseta injektiokuiva-ainepullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvän adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** injektiokuiva-ainepullon tulpan läpi. Liuotin valuu automaattisesti injektiokuiva-ainepulloon.
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial-laitteen injektiokuiva-ainepullon puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän ja irrota pullot toisistaan varovasti kiertämällä. Hävitä liuotinpullo, jossa on kiinni Mix2Vial-laitteen sininen adapteri.
9. Pyörittele varovasti injektiokuiva-ainepulloa, jossa on kiinni läpinäkyvä adapteri, varmistaaksesi, että kuiva-aine liukenee täysin. Älä ravista. Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jossa on näkyviä hiukkasia tai joka on sameaa.
10. Vedä ilmaa tyhjään steriiliin ruiskuun. Pidä injektiokuiva-ainepullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteen Luer Lock-osaan. Ruiskuta ilma injektiokuiva-ainepulloon.
11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.
13. Laita puristusside paikalleen.
14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.
15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektioikanyyli paikalleen laastarilla.
16. Anna veren valua takaisin injektioikanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.
17. Poista puristusside.

18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).
19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.
20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektioikanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopuksi pieni side haavan päälle.

Vuodon hoitaminen

Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Helixate NexGen 250 IU -valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten painostasi, verenvuototautisi vaikeudesta, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on, siitä onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta ja tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Lääkäri laskee tämän lääkevalmisteen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi.

Lääkärin tulee aina tarkistaa tämän lääkevalmisteen käytettävä annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Tietyissä olosuhteissa voidaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannoksena.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Helixate NexGen 250 IU -valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo 2 - 3 päivän välein annettuna. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Jos vuoto ei ole hallinnassa

Jos tavoiteltua hyytymistekijä VIII -tasoa veressäsi ei pystytä saamaan aikaan tai jos vuodot eivät pysy hallinnassa näennäisesti riittävien annosten jälkeen, sinulle on voinut muodostua tekijä VIII:n vasta-aineita. Kokeneen lääkärin tulee tutkia tämä.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääke valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen tätä lääke valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita lisälääkkeen antamista sinulle, esim. hyytymistekijä VIIa -valmisteen tai (aktivoidun) protrombiinikompleksivalmisteen käyttöä. Nämä hoidot tulee määrätä hemofilia A potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta. Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen. Älä itse lisää tämän lääke valmisteen annosta kysymättä asiaa ensin lääkäriltä.

Antonopeus

Tämä lääkevalmiste annetaan hitaana laskimoinjektiona usean minuutin aikana. Antonopeus sovitetaan siten, ettei se tunnu liian epämukavalta (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääke valmistetta käytetään.

Yleensä Helixate NexGen 250 IU -korvaushoito on elinikäistä.

Jos käytät enemmän Helixate NexGen 250 IU -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyyttymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Helixate NexGen 250 IU -valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohtat käyttää Helixate NexGen 250 IU -valmistetta

- Ota välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Helixate NexGen 250 IU -valmisteen käytön

Älä lopeta Helixate NexGen 250 IU -valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Helixate NexGen -valmistetta, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **yliherkkyyssreaktiot** tai anafylaktinen sokki (harvinainen haittavaikutus). Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteys lääkäriin.**

Luettelo kaikista mahdollisista haittavaikutuksista:**Hyvin yleiset:**

näitä voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoitamattomilla potilailla

Yleiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- ihottuma/kutiava ihottuma
- paikallinen reaktio kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. polttava tunne, ohimenevä punoitus).

Melko harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoidetuilla potilailla

Harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta

- yliherkkyysoireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio (joita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, angioedeema, vilunväristykset, punastuminen, päänsärky, horrostila (letargia), hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), pistely tai anafylaktinen sokki, esim. ahdistava tunne rinnassa, yleinen huonovointisuus, huimaus ja pahoinvointi sekä verenpaineen lasku, joka ilmenee seistessä pyöräyttävänä tunteena)
- kuume.

Tuntematon:

koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- makuhäiriö (dysgeusia).

Jos huomaat jotain seuraavista oireista injektion/infuusion aikana:

- ahdistava tunne rinnassa/huonovointisuus
- huimaus
- lievä verenpaineen lasku (ilmenee pyöräyttävänä tunteena seistessä)
- pahoinvointi

voivat ne olla varhaisia merkkejä yliherkkyydestä ja ne voivat edeltää anafylaktista reaktiota (vaikea allerginen reaktio).

Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä, injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi**.

Ota heti yhteys lääkäriin.

Vasta-aineet (inhibiittorit)

Neutraloivien tekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittoreiden) kehittyminen on tunnettu hemofilia A potilaiden hoidon komplikaatio. Lääkäri voi halutessaan seurata inhibiittoreiden muodostumista kokeiden avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei ole kehittynyt hoidon kannalta merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteiden sisältämille hyvin pienille määrille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisen reaktion mahdollisuutta tämän lääkevalmisteen sisältäville aineille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei voida täysin poissulkea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Helixate NexGen 250 IU -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sinä voit säilyttää tätä lääkevalmistetta huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana yhden ajanjakson ajan enintään 12 kuukautta. Tässä tapauksessa lääkkeen viimeinen käyttöpäivä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä olevana viimeisenä käyttöpäivänä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Helixate NexGen 250 IU sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen veren hyytymistekijä VIII (oktokogialfa), joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi (ks. kohdan 2 loppu).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, steriloitu.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Helixate NexGen 250 IU -valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa Helixate NexGen 250 IU -pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Helixate NexGen 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Helixate NexGen 500 IU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 500 IU -valmistetta
3. Miten Helixate NexGen 500 IU -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Helixate NexGen 500 IU -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Helixate NexGen 500 IU on ja mihin sitä käytetään

Helixate NexGen 500 IU sisältää vaikuttavana aineena rekombinantti ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogialfa).

Helixate NexGen -valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille. Tämä valmiste ei sisällä ns. von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Injektiopullo sisältää kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää jauhetta tai jauhepuristeen. Lisäksi se sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä valmisteen käyttövalmiiksi saattamista varten.

Injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine sisältää 500 IU (kansainvälistä yksikköä) oktokogialfaa. Kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteeksi tarkoitettuun veteen, injektiopullossa oleva käyttövalmis liuos sisältää 200 IU/ml oktokogialfaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 500 IU -valmistetta

Älä käytä Helixate NexGen 500 IU -valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa*).
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaiselle.

Jos olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Helixate NexGen 500 IU -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Helixate NexGen 500 IU -valmisteen suhteen

- Jos tunnet ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta, pahoinvointia, heikotusta tai huimausta seistessä, olet voinut saada harvinaisen ja vakavan äkillisen allergisen reaktion (ns. anafylaktinen reaktio) tästä lääkkeestä. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- Lääkäri voi tehdä sinulle tutkimuksia, joiden avulla varmistetaan se, että käyttämälläsi tämän lääkevalmisteen annoksella saadaan riittävät hyytymistekijä VIII -pitoisuudet veressäsi.
- Jos tämän lääke valmisteen käyttö ei pidä verenvuotoja hallinnassa tavallisella annoksellasi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinulle on voinut muodostua ns. hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita ja lääkärin pitää ehkä tehdä tutkimuksia asian varmistamiseksi. Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit ovat veressä olevia vasta-aineita, jotka estävät käyttämäsi hyytymistekijä VIII:n vaikutusta ja tämän vuoksi lääke ei estä ja hallitse riittävän tehokkaasti verenvuotoja.
- Jos sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja vaihdet käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- Jos Helixate NexGen -valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatetrin asettamista, sinua hoitavan lääkärin on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Muut lääkevalmisteet ja Helixate NexGen 500 IU

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tunneta. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Helixate NexGen 500 IU -valmisteen suvunjatkamiskyvystä tai käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole kokemusta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy sen vuoksi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

Helixate NexGen 500 IU sisältää natriumia

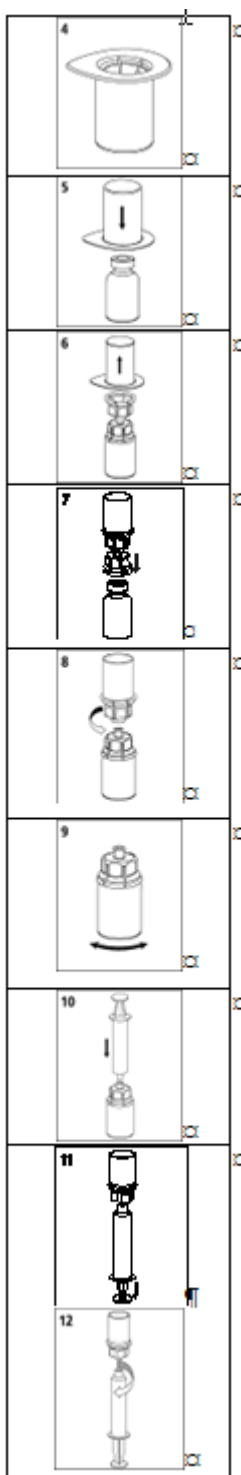
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per injektioampulli, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Helixate NexGen 500 IU -valmistetta käytetään

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon ja valmis liuos tulee käyttää 3 tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

- Sinun tulee suorittaa käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu aseptisissa (puhdas, bakteeriton) olosuhteissa. Käytä liuoksen valmistamisessa ja annossa ainoastaan kussakin tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia välineitä. Jos näitä komponentteja ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.
- Käyttövalmiiksi saatettu liuos suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuksesta. Suodattaminen tehdään Mix2Vial-adapteria käyttämällä.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuosta, jos siinä on nähtävissä hiukkasia tai jos se on sameaa. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä apuna alla olevia käyttöohjeita:

Käyttövalmiiksi saattaminen ja antotapa



1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
2. Lämmitä avaamaton injektiopullo ja liuotinpullo käsissäsi sopivan lämpöiseksi (ei yli 37 °C).
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että irti napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä injektiokuiva-ainepullostä että liuotinpullosta ja että kumitulpat on käsitelty aseptisellä liuoksella ja ne ovat ehtineet kuivua.
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. **Älä** poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!
5. Aseta liuotinpullo tasaiselle puhtaalle alustalle ja ota pullostä tukeva ote. Ota Mix2Vial-laite läpipainopakkauksineen ja työnnä sinisen adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** liuotinpullon tulpan läpi.
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä reunoista kiinni ja vetämällä **kohtisuorasti** ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
7. Aseta injektiokuiva-ainepullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvän adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** injektiokuiva-ainepullon tulpan läpi. Liuotin valuu automaattisesti injektiokuiva-ainepulloon.
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial-laitteen injektiokuiva-ainepullon puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän ja irrota pullot toisistaan varovasti kiertämällä. Hävitä liuotinpullo, jossa on kiinni Mix2Vial-laitteen sininen adapteri.
9. Pyörittele varovasti injektiokuiva-ainepulloa, jossa on kiinni läpinäkyvä adapteri, varmistaaksesi, että kuiva-aine liukenee täysin. Älä ravista. Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jossa on näkyviä hiukkasia tai joka on sameaa.
10. Vedä ilmaa tyhjään steriiliin ruiskuun. Pidä injektiokuiva-ainepullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteen Luer Lock-osaan. Ruiskuta ilma injektiokuiva-ainepulloon.
11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.
13. Laita puristusside paikalleen.
14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.
15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektioikanyyli paikalleen laastarilla.
16. Anna veren valua takaisin injektioikanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.
17. Poista puristusside.

18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).
19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.
20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektioikanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopuksi pieni side haavan päälle.

Vuodon hoitaminen

Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Helixate NexGen 500 IU -valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten painostasi, verenvuototautisi vaikeudesta, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on, siitä onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta ja tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Lääkäri laskee tämän lääkevalmisteen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi.

Lääkärin tulee aina tarkistaa tämän lääkevalmisteen käytettävä annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Tietyissä olosuhteissa voidaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannoksena.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Helixate NexGen 500 IU -valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo 2 - 3 päivän välein annettuna. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Jos vuoto ei ole hallinnassa

Jos tavoiteltua hyytymistekijä VIII -tasoa veressäsi ei pystytä saamaan aikaan tai jos vuodot eivät pysy hallinnassa näennäisesti riittävien annosten jälkeen, sinulle on voinut muodostua tekijä VIII:n vasta-aineita. Kokeneen lääkärin tulee tutkia tämä.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääke valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen tätä lääke valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita lisälääkkeen antamista sinulle, esim. hyytymistekijä VIIa -valmisteen tai (aktivoidun) protrombiinikompleksivalmisteen käyttöä. Nämä hoidot tulee määrätä hemofilia A potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta. Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen. Älä itse lisää tämän lääke valmisteen annosta kysymättä asiaa ensin lääkäriltä.

Antonopeus

Tämä lääkevalmiste annetaan hitaana laskimoinjektiona usean minuutin aikana. Antonopeus sovitetaan siten, ettei se tunnu liian epämukavalta (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääke valmistetta käytetään.

Yleensä Helixate NexGen 500 IU -korvaushoito on elinikäistä.

Jos käytät enemmän Helixate NexGen 500 IU -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyyttymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Helixate NexGen 500 IU -valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohtat käytät Helixate NexGen 500 IU -valmistetta

- Ota välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Helixate NexGen 500 IU -valmisteen käytön

Älä lopeta Helixate NexGen 500 IU -valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Helixate NexGen -valmistetta, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **yliherkkyyssreaktiot** tai anafylaktinen sokki (harvinainen haittavaikutus). Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteys lääkäriin.**

Luettelo kaikista mahdollisista haittavaikutuksista:**Hyvin yleiset:**

näitä voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoitamattomilla potilailla

Yleiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- ihottuma/kutiava ihottuma
- paikallinen reaktio kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. polttava tunne, ohimenevä punoitus).

Melko harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoidetuilla potilailla

Harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta

- yliherkkysoireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio (joita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, angioedeema, vilunväristykset, punastuminen, päänsärky, horrostila (letargia), hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), pistely tai anafylaktinen sokki, esim. ahdistava tunne rinnassa, yleinen huonovointisuus, huimaus ja pahoinvointi sekä verenpaineen lasku, joka ilmenee seistessä pyöräyttävänä tunteena)
- kuume.

Tuntematon:

koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- makuhäiriö (dysgeusia).

Jos huomaat jotain seuraavista oireista injektion/infuusion aikana:

- ahdistava tunne rinnassa/huonovointisuus
- huimaus
- lievä verenpaineen lasku (ilmenee pyöräyttävänä tunteena seistessä)
- pahoinvointi

voivat ne olla varhaisia merkkejä yliherkyydestä ja ne voivat edeltää anafylaktista reaktiota (vaikea allerginen reaktio).

Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä, injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi**.

Ota heti yhteys lääkäriin.

Vasta-aineet (inhibiittorit)

Neutraloivien tekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittoreiden) kehittyminen on tunnettu hemofilia A potilaiden hoidon komplikaatio. Lääkäri voi halutessaan seurata inhibiittoreiden muodostumista kokeiden avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei ole kehittynyt hoidon kannalta merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteiden sisältämille hyvin pienille määriille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisen reaktion mahdollisuutta tämän lääkevalmisteen sisältäville aineille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei voida täysin poissulkea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Helixate NexGen 500 IU -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sinä voit säilyttää tätä lääkevalmistetta huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana yhden ajanjakson ajan enintään 12 kuukautta. Tässä tapauksessa lääkkeen viimeinen käyttöpäivä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä olevana viimeisenä käyttöpäivänä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Helixate NexGen 500 IU sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen veren hyytymistekijä VIII (oktokogialfa), joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi (ks. kohdan 2 loppu).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, steriloitu.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Helixate NexGen 500 IU -valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa Helixate NexGen 500 IU -pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Helixate NexGen 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Helixate NexGen 1000 IU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta
3. Miten Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Helixate NexGen 1000 IU -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Helixate NexGen 1000 IU on ja mihin sitä käytetään

Helixate NexGen 1000 IU sisältää vaikuttavana aineena rekombinantti ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogialfa).

Helixate NexGen -valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille. Tämä valmiste ei sisällä ns. von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Injektiopullo sisältää kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää jauhetta tai jauhepuristeen. Lisäksi se sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä valmisteen käyttövalmiiksi saattamista varten.

Injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine sisältää 1000 IU (kansainvälistä yksikköä) oktokogialfaa. Kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteeksi tarkoitettuun veteen, injektiopullossa oleva käyttövalmis liuos sisältää 400 IU/ml oktokogialfaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta

Älä käytä Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa*).
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaiselle.

Jos olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Helixate NexGen 1000 IU -valmisteen suhteen

- Jos tunnet ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta, pahoinvointia, heikotusta tai huimausta seistessä, olet voinut saada harvinaisen ja vakavan äkillisen allergisen reaktion (ns. anafylaktinen reaktio) tästä lääkkeestä. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- Lääkäri voi tehdä sinulle tutkimuksia, joiden avulla varmistetaan se, että käyttämälläsi tämän lääkevalmisteen annoksella saadaan riittävät hyytymistekijä VIII -pitoisuudet veressäsi.
- Jos tämän lääke valmisteen käyttö ei pidä verenvuotoja hallinnassa tavallisella annoksellasi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinulle on voinut muodostua ns. hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita ja lääkärin pitää ehkä tehdä tutkimuksia asian varmistamiseksi. Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit ovat veressä olevia vasta-aineita, jotka estävät käyttämäsi hyytymistekijä VIII:n vaikutusta ja tämän vuoksi lääke ei estä ja hallitse riittävän tehokkaasti verenvuotoja.
- Jos sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja vaihdet käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- Jos Helixate NexGen -valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatettrin asettamista, sinua hoitavan lääkärin on huomioitava keskuslaskimokateetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Muut lääkevalmisteet ja Helixate NexGen 1000 IU

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tunneta. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Helixate NexGen 1000 IU -valmisteen suvunjatkamiskyvystä tai käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole kokemusta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy sen vuoksi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

Helixate NexGen 1000 IU sisältää natriumia

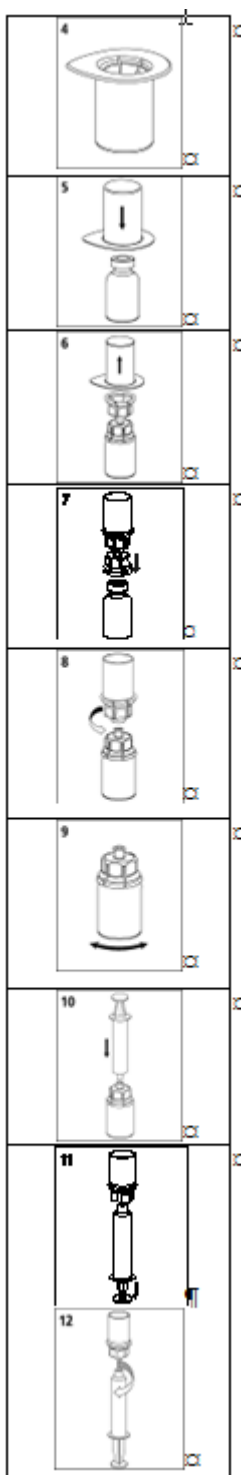
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per injektioampulli, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta käytetään

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon ja valmis liuos tulee käyttää 3 tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

- Sinun tulee suorittaa käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu aseptisissa (puhdas, bakteeriton) olosuhteissa. Käytä liuoksen valmistamisessa ja annossa ainoastaan kussakin tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia välineitä. Jos näitä komponentteja ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.
- Käyttövalmiiksi saatettu liuos suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuksesta. Suodattaminen tehdään Mix2Vial-adapteria käyttämällä.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuosta, jos siinä on nähtävissä hiukkasia tai jos se on sameaa. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä apuna alla olevia käyttöohjeita:

Käyttövalmiiksi saattaminen ja antotapa



1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
2. Lämmitä avaamaton injektiopullo ja liuotinpullo käsissäsi sopivan lämpöiseksi (ei yli 37 °C).
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että irti napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä injektiokuiva-ainepullostä että liuotinpullosta ja että kumitulpat on käsitelty aseptisellä liuoksella ja ne ovat ehtineet kuivua.
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. **Älä** poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!
5. Aseta liuotinpullo tasaiselle puhtaalle alustalle ja ota pullostä tukeva ote. Ota Mix2Vial-laite läpipainopakkauksineen ja työnnä sinisen adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** liuotinpullon tulpan läpi.
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä reunoista kiinni ja vetämällä **kohtisuorasti** ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
7. Aseta injektiokuiva-ainepullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvän adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** injektiokuiva-ainepullon tulpan läpi. Liuotin valuu automaattisesti injektiokuiva-ainepulloon.
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial-laitteen injektiokuiva-ainepullon puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän ja irrota pullot toisistaan varovasti kiertämällä. Hävitä liuotinpullo, jossa on kiinni Mix2Vial-laitteen sininen adapteri.
9. Pyörittele varovasti injektiokuiva-ainepulloa, jossa on kiinni läpinäkyvä adapteri, varmistaaksesi, että kuiva-aine liukenee täysin. Älä ravista. Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jossa on näkyviä hiukkasia tai joka on sameaa.
10. Vedä ilmaa tyhjään steriiliin ruiskuun. Pidä injektiokuiva-ainepullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteen Luer Lock-osaan. Ruiskuta ilma injektiokuiva-ainepulloon.
11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.
13. Laita puristusside paikalleen.
14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.
15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektioikanyyli paikalleen laastarilla.
16. Anna veren valua takaisin injektioikanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.
17. Poista puristusside.

18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).
19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.
20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektioikanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopuksi pieni side haavan päälle.

Vuodon hoitaminen

Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten painostasi, verenvuototautisi vaikeudesta, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on, siitä onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta ja tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Lääkäri laskee tämän lääkevalmisteen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi.

Lääkärin tulee aina tarkistaa tämän lääkevalmisteen käytettävä annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Tietyissä olosuhteissa voidaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannoksena.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo 2 - 3 päivän välein annettuna. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Jos vuoto ei ole hallinnassa

Jos tavoiteltua hyytymistekijä VIII -tasoa veressäsi ei pystytä saamaan aikaan tai jos vuodot eivät pysy hallinnassa näennäisesti riittävien annosten jälkeen, sinulle on voinut muodostua tekijä VIII:n vasta-aineita. Kokeneen lääkärin tulee tutkia tämä.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääke valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen tätä lääke valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita lisälääkkeen antamista sinulle, esim. hyytymistekijä VIIa -valmisteen tai (aktivoidun) protrombiinikompleksivalmisteen käyttöä. Nämä hoidot tulee määrätä hemofilia A potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta. Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen. Älä itse lisää tämän lääke valmisteen annosta kysymättä asiaa ensin lääkäriltä.

Antonopeus

Tämä lääkevalmiste annetaan hitaana laskimoinjektiona usean minuutin aikana. Antonopeus sovitetaan siten, ettei se tunnu liian epämukavalta (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääke valmistetta käytetään.

Yleensä Helixate NexGen 1000 IU -korvaushoito on elinikäistä.

Jos käytät enemmän Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyyttymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käytät Helixate NexGen 1000 IU -valmistetta

- Ota välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Helixate NexGen 1000 IU -valmisteen käytön

Älä lopeta Helixate NexGen 1000 IU -valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Helixate NexGen -valmistetta, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **yliherkkyyssreaktiot** tai anafylaktinen sokki (harvinainen haittavaikutus). Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteys lääkäriin.**

Luettelo kaikista mahdollisista haittavaikutuksista:**Hyvin yleiset:**

näitä voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoitamattomilla potilailla

Yleiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- ihottuma/kutiava ihottuma
- paikallinen reaktio kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. polttava tunne, ohimenevä punoitus).

Melko harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoidetuilla potilailla

Harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta

- yliherkkyysoireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio (joita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, angioedeema, vilunväristykset, punastuminen, päänsärky, horrostila (letargia), hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), pistely tai anafylaktinen sokki, esim. ahdistava tunne rinnassa, yleinen huonovointisuus, huimaus ja pahoinvointi sekä verenpaineen lasku, joka ilmenee seistessä pyörryttävänä tunteena)
- kuume.

Tuntematon:

koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- makuhäiriö (dysgeusia).

Jos huomaat jotain seuraavista oireista injektion/infuusion aikana:

- ahdistava tunne rinnassa/huonovointisuus
- huimaus
- lievä verenpaineen lasku (ilmenee pyörryttävänä tunteena seistessä)
- pahoinvointi

voivat ne olla varhaisia merkkejä yliherkkyydestä ja ne voivat edeltää anafylaktista reaktiota (vaikea allerginen reaktio).

Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä, injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi**.

Ota heti yhteys lääkäriin.

Vasta-aineet (inhibiittorit)

Neutraloivien tekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittoreiden) kehittyminen on tunnettu hemofilia A potilaiden hoidon komplikaatio. Lääkäri voi halutessaan seurata inhibiittoreiden muodostumista kokeiden avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei ole kehittynyt hoidon kannalta merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteiden sisältämille hyvin pienille määrille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisen reaktion mahdollisuutta tämän lääkevalmisteen sisältäville aineille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei voida täysin poissulkea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Helixate NexGen 1000 IU -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sinä voit säilyttää tätä lääkevalmistetta huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana yhden ajanjakson ajan enintään 12 kuukautta. Tässä tapauksessa lääkkeen viimeinen käyttöpäivä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä olevana viimeisenä käyttöpäivänä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Helixate NexGen 1000 IU sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen veren hyytymistekijä VIII (oktokogialfa), joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi (ks. kohdan 2 loppu).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, steriloitu.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Helixate NexGen 1000 IU -valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa Helixate NexGen 1000 IU -pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Helixate NexGen 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Helixate NexGen 2000 IU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta
3. Miten Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Helixate NexGen 2000 IU -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Helixate NexGen 2000 IU on ja mihin sitä käytetään

Helixate NexGen 2000 IU sisältää vaikuttavana aineena rekombinantti ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogialfa).

Helixate NexGen -valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille. Tämä valmiste ei sisällä ns. von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Injektiopullo sisältää kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää jauhetta tai jauhepuristeen. Lisäksi se sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä valmisteen käyttövalmiiksi saattamista varten.

Injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine sisältää 2000 IU (kansainvälistä yksikköä) oktokogialfaa. Kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteeksi tarkoitettuun veteen, injeksiopullossa oleva käyttövalmis liuos sisältää 400 IU/ml oktokogialfaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta

Älä käytä Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa*).
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaiselle.

Jos olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Helixate NexGen 2000 IU -valmisteen suhteen

- Jos tunnet ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta, pahoinvointia, heikotusta tai huimausta seistessä, olet voinut saada harvinaisen ja vakavan äkillisen allergisen reaktion (ns. anafylaktinen reaktio) tästä lääkkeestä. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- Lääkäri voi tehdä sinulle tutkimuksia, joiden avulla varmistetaan se, että käyttämälläsi tämän lääkevalmisteen annoksella saadaan riittävät hyytymistekijä VIII -pitoisuudet veressäsi.
- Jos tämän lääke valmisteen käyttö ei pidä verenvuotoja hallinnassa tavallisella annoksellasi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinulle on voinut muodostua ns. hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita ja lääkärin pitää ehkä tehdä tutkimuksia asian varmistamiseksi. Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit ovat veressä olevia vasta-aineita, jotka estävät käyttämäsi hyytymistekijä VIII:n vaikutusta ja tämän vuoksi lääke ei estä ja hallitse riittävän tehokkaasti verenvuotoja.
- Jos sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja vaihdet käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- Jos Helixate NexGen -valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatetrin asettamista, sinua hoitavan lääkärin on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Muut lääkevalmisteet ja Helixate NexGen 2000 IU

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tunneta. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Helixate NexGen 2000 IU -valmisteen suvunjakamiskyvystä tai käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole kokemusta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy sen vuoksi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

Helixate NexGen 2000 IU sisältää natriumia

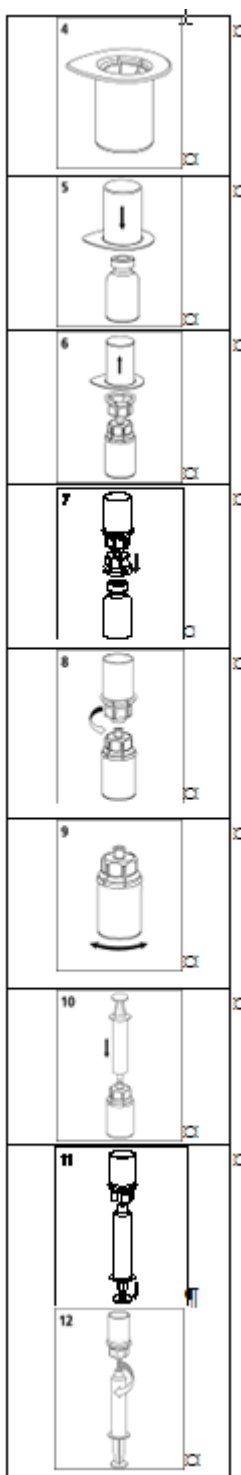
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per injektioampulli, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta käytetään

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon ja valmis liuos tulee käyttää 3 tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

- Sinun tulee suorittaa käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu aseptisissa (puhdas, bakteeriton) olosuhteissa. Käytä liuoksen valmistamisessa ja annossa ainoastaan kussakin tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia välineitä. Jos näitä komponentteja ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.
- Käyttövalmiiksi saatettu liuos suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuksesta. Suodattaminen tehdään Mix2Vial-adapteria käyttämällä.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuosta, jos siinä on nähtävissä hiukkasia tai jos se on sameaa. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä apuna alla olevia käyttöohjeita:

Käyttövalmiiksi saattaminen ja antotapa



1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
2. Lämmitä avaamaton injektiopullo ja liuotinpullo käsissäsi sopivan lämpöiseksi (ei yli 37 °C).
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että irti napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä injektiokuiva-ainepullostas että liuotinpullosta ja että kumitulpat on käsitelty aseptisellä liuoksella ja ne ovat ehtineet kuivua.
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. **Älä** poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!
5. Aseta liuotinpullo tasaiselle puhtaalle alustalle ja ota pullostas tukeva ote. Ota Mix2Vial-laitte läpipainopakkauksineen ja työnnä sinisen adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** liuotinpullon tulpan läpi.
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä reunoista kiinni ja vetämällä **kohtisuorasti** ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
7. Aseta injektiokuiva-ainepullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laitte ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvän adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** injektiokuiva-ainepullon tulpan läpi. Liuotin valuu automaattisesti injektiokuiva-ainepulloon.
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial-laitteen injektiokuiva-ainepullon puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän ja irrota pullot toisistaan varovasti kiertämällä. Hävitä liuotinpullo, jossa on kiinni Mix2Vial-laitteen sininen adapteri.
9. Pyörittele varovasti injektiokuiva-ainepulloa, jossa on kiinni läpinäkyvä adapteri, varmistaaksesi, että kuiva-aine liukenee täysin. Älä ravista. Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jossa on näkyviä hiukkasia tai joka on sameaa.
10. Vedä ilmaa tyhjään steriiliin ruiskuun. Pidä injektiokuiva-ainepullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteen Luer Lock-osaan. Ruiskuta ilma injektiokuiva-ainepulloon.
11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.
13. Laita puristusside paikalleen.
14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.
15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektioikanyyli paikalleen laastarilla.
16. Anna veren valua takaisin injektioikanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.
17. Poista puristusside.

18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).
19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.
20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektioikanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopuksi pieni side haavan päälle.

Vuodon hoitaminen

Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten painostasi, verenvuototautisi vaikeudesta, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on, siitä onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta ja tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Lääkäri laskee tämän lääkevalmisteen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi.

Lääkärin tulee aina tarkistaa tämän lääkevalmisteen käytettävä annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Tietyissä olosuhteissa voidaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannoksena.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo 2 - 3 päivän välein annettuna. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Jos vuoto ei ole hallinnassa

Jos tavoiteltua hyytymistekijä VIII -tasoa veressäsi ei pystytä saamaan aikaan tai jos vuodot eivät pysy hallinnassa näennäisesti riittävien annosten jälkeen, sinulle on voinut muodostua tekijä VIII:n vasta-aineita. Kokeneen lääkärin tulee tutkia tämä.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääke valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen tätä lääke valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita lisälääkkeen antamista sinulle, esim. hyytymistekijä VIIa -valmisteen tai (aktivoidun) protrombiinikompleksivalmisteen käyttöä. Nämä hoidot tulee määrätä hemofilia A potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta. Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen. Älä itse lisää tämän lääke valmisteen annosta kysymättä asiaa ensin lääkäriltä.

Antonopeus

Tämä lääkevalmiste annetaan hitaana laskimoinjektiona usean minuutin aikana. Antonopeus sovitetaan siten, ettei se tunnu liian epämukavalta (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääke valmistetta käytetään.

Yleensä Helixate NexGen 2000 IU -korvaushoito on elinikäistä.

Jos käytät enemmän Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyyttymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohtat käytät Helixate NexGen 2000 IU -valmistetta

- Ota välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Helixate NexGen 2000 IU -valmisteen käytön

Älä lopeta Helixate NexGen 2000 IU -valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Helixate NexGen -valmistetta, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **yliherkkyyssreaktiot** tai anafylaktinen sokki (harvinainen haittavaikutus). Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteys lääkäriin.**

Luettelo kaikista mahdollisista haittavaikutuksista:**Hyvin yleiset:**

näitä voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoitamattomilla potilailla

Yleiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- ihottuma/kutiava ihottuma
- paikallinen reaktio kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. polttava tunne, ohimenevä punoitus).

Melko harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoidetuilla potilailla

Harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta

- yliherkkyysoireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio (joita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, angioedeema, vilunväristykset, punastuminen, päänsärky, horrostila (letargia), hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), pistely tai anafylaktinen sokki, esim. ahdistava tunne rinnassa, yleinen huonovointisuus, huimaus ja pahoinvointi sekä verenpaineen lasku, joka ilmenee seistessä pyöräyttävänä tunteena)
- kuume.

Tuntematon:

koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- makuhäiriö (dysgeusia).

Jos huomaat jotain seuraavista oireista injektion/infuusion aikana:

- ahdistava tunne rinnassa/huonovointisuus
- huimaus
- lievä verenpaineen lasku (ilmenee pyöräyttävänä tunteena seistessä)
- pahoinvointi

voivat ne olla varhaisia merkkejä yliherkkyydestä ja ne voivat edeltää anafylaktista reaktiota (vaikea allerginen reaktio).

Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä, injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi**.

Ota heti yhteys lääkäriin.

Vasta-aineet (inhibiittorit)

Neutraloivien tekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittoreiden) kehittyminen on tunnettu hemofilia A potilaiden hoidon komplikaatio. Lääkäri voi halutessaan seurata inhibiittoreiden muodostumista kokeiden avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei ole kehittynyt hoidon kannalta merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteiden sisältämille hyvin pienille määriille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisen reaktion mahdollisuutta tämän lääkevalmisteen sisältäville aineille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei voida täysin poissulkea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Helixate NexGen 2000 IU -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sinä voit säilyttää tätä lääkevalmistetta huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana yhden ajanjakson ajan enintään 12 kuukautta. Tässä tapauksessa lääkkeen viimeinen käyttöpäivä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä olevana viimeisenä käyttöpäivänä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Helixate NexGen 2000 IU sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen veren hyytymistekijä VIII (oktokogialfa), joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi (ks. kohdan 2 loppu).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, steriloitu.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Helixate NexGen 2000 IU -valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa Helixate NexGen 2000 IU -pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Helixate NexGen 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Helixate NexGen 3000 IU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta
3. Miten Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Helixate NexGen 3000 IU -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Helixate NexGen 3000 IU on ja mihin sitä käytetään

Helixate NexGen 3000 IU sisältää vaikuttavana aineena rekombinantti ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogialfa).

Helixate NexGen -valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille. Tämä valmiste ei sisällä ns. von Willebrand -tekijää, joten sitä ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

Injektiopullo sisältää kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää jauhetta tai jauhepuristeen. Lisäksi se sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä valmisteen käyttövalmiiksi saattamista varten.

Injektiopullossa oleva injektiokuiva-aine sisältää 3000 IU (kansainvälistä yksikköä) oktokogialfaa. Kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteeksi tarkoitettuun veteen, injektiopullossa oleva käyttövalmis liuos sisältää 600 IU/ml oktokogialfaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta

Älä käytä Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa*).
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaiselle.

Jos olet epävarma asiasta, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Helixate NexGen 3000 IU -valmisteen suhteen

- Jos tunnet ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta, pahoinvointia, heikotusta tai huimausta seistessä, olet voinut saada harvinaisen ja vakavan äkillisen allergisen reaktion (ns. anafylaktinen reaktio) tästä lääkkeestä. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- Lääkäri voi tehdä sinulle tutkimuksia, joiden avulla varmistetaan se, että käyttämälläsi tämän lääkevalmisteen annoksella saadaan riittävät hyytymistekijä VIII -pitoisuudet veressäsi.
- Jos tämän lääke valmisteen käyttö ei pidä verenvuotoja hallinnassa tavallisella annoksellasi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinulle on voinut muodostua ns. hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita ja lääkärin pitää ehkä tehdä tutkimuksia asian varmistamiseksi. Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit ovat veressä olevia vasta-aineita, jotka estävät käyttämäsi hyytymistekijä VIII:n vaikutusta ja tämän vuoksi lääke ei estä ja hallitse riittävän tehokkaasti verenvuotoja.
- Jos sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja vaihdet käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- Jos Helixate NexGen -valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatetrin asettamista, sinua hoitavan lääkärin on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

Muut lääkevalmisteet ja Helixate NexGen 3000 IU

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tunneta. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Helixate NexGen 3000 IU -valmisteen suvunjatkamiskyvystä tai käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole kokemusta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy sen vuoksi lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

Helixate NexGen 3000 IU sisältää natriumia

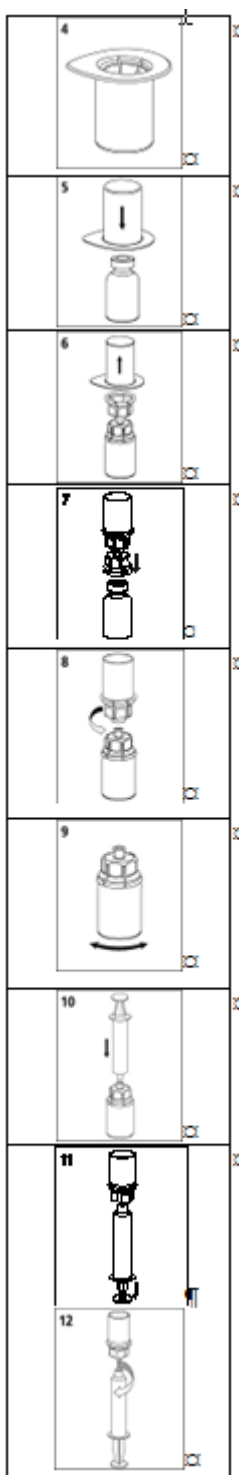
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per injektioampulli, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta käytetään

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon ja valmis liuos tulee käyttää 3 tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

- Sinun tulee suorittaa käyttövalmiiksi saattaminen ja annostelu aseptisissa (puhdas, bakteeriton) olosuhteissa. Käytä liuoksen valmistamisessa ja annossa ainoastaan kussakin tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia välineitä. Jos näitä komponentteja ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen komponenteista on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.
- Käyttövalmiiksi saatettu liuos suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Suodattaminen tehdään Mix2Vial-adapteria käyttämällä.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuosta, jos siinä on nähtävissä hiukkasia tai jos se on sameaa. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä apuna alla olevia käyttöohjeita:

Käyttövalmiiksi saattaminen ja antotapa



1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
2. Lämmitä avaamaton injektiopullo ja liuotinpullo käsissäsi sopivan lämpöiseksi (ei yli 37 °C).
3. Varmista ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista, että irti napsautettavat suojakorkit on poistettu sekä injektiokuiva-ainepullosta että liuotinpullosta ja että kumitulpat on käsitelty aseptisella liuoksella ja ne ovat ehtineet kuivua.
4. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi irti. **Älä** poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!
5. Aseta liuotinpullo tasaiselle puhtaalle alustalle ja ota pullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial-laite läpipainopakkauksineen ja työnnä sinisen adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** liuotinpullon tulpan läpi.
6. Poista läpipainopakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta pitämällä reunoista kiinni ja vetämällä **kohtisuorasti** ylöspäin. Varmista, että vedät pois ainoastaan läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
7. Aseta injektiokuiva-ainepullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvän adapterin päässä oleva neula **kohtisuoraan** injektiokuiva-ainepullon tulpan läpi. Liuotin valuu automaattisesti injektiokuiva-ainepulloon.
8. Tartu toisella kädellä Mix2Vial-laitteen injektiokuiva-ainepullon puoleiseen päähän ja toisella kädellä sen liuottimen puoleiseen päähän ja irrota pullot toisistaan varovasti kiertämällä. Hävitä liuotinpullo, jossa on kiinni Mix2Vial-laitteen sininen adapteri.
9. Pyörittele varovasti injektiokuiva-ainepulloa, jossa on kiinni läpinäkyvä adapteri, varmistaaksesi, että kuiva-aine liukenee täysin. Älä ravista. Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jossa on näkyviä hiukkasia tai joka on sameaa.
10. Vedä ilmaa tyhjään steriiliin ruiskuun. Pidä injektiokuiva-ainepullo pystyasennossa alustalla ja kiinnitä ruisku Mix2Vial-laitteen Luer Lock-osaan. Ruiskuta ilma injektiokuiva-ainepulloon.
11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.
13. Laita puristusside paikalleen.
14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.
15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektioikanyyli paikalleen laastarilla.
16. Anna veren valua takaisin injektioikanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.
17. Poista puristusside.

18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).
19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.
20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektioikanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopuksi pieni side haavan päälle.

Vuodon hoitaminen

Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten painostasi, verenvuototautisi vaikeudesta, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on, siitä onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta ja tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

Lääkäri laskee tämän lääkevalmisteen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi.

Lääkärin tulee aina tarkistaa tämän lääkevalmisteen käytettävä annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Tietyissä olosuhteissa voidaan tarvita laskemalla arvioitua suurempia annoksia, erityisesti aloitusannoksena.

Vuotojen ehkäiseminen

Jos käytät Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo 2 - 3 päivän välein annettuna. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

Laboratoriokokeet

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

Jos vuoto ei ole hallinnassa

Jos tavoiteltua hyytymistekijä VIII -tasoa veressäsi ei pystytä saamaan aikaan tai jos vuodot eivät pysy hallinnassa näennäisesti riittävien annosten jälkeen, sinulle on voinut muodostua tekijä VIII:n vasta-aineita. Kokeneen lääkärin tulee tutkia tämä.

Jos sinusta tuntuu, että tämän lääke valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Potilaat, joilla on vasta-aineita

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen tätä lääke valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita lisälääkkeen antamista sinulle, esim. hyytymistekijä VIIa -valmisteen tai (aktivoidun) protrombiinikompleksivalmisteen käyttöä. Nämä hoidot tulee määrätä hemofilia A potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta. Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen. Älä itse lisää tämän lääke valmisteen annosta kysymättä asiaa ensin lääkäriltä.

Antonopeus

Tämä lääkevalmiste annetaan hitaana laskimoinjektiona usean minuutin aikana. Antonopeus sovitetään siten, ettei se tunnu liian epämukavalta (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Hoidon kesto

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääke valmistetta käytetään.

Yleensä Helixate NexGen 3000 IU -korvaushoito on elinikäistä.

Jos käytät enemmän Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksia rekombinantin hyyttymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käytät Helixate NexGen 3000 IU -valmistetta

- Ota välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Helixate NexGen 3000 IU -valmisteen käytön

Älä lopeta Helixate NexGen 3000 IU -valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Tietojen kirjaaminen

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Helixate NexGen -valmistetta, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **yliherkkyyssreaktiot** tai anafylaktinen sokki (harvinainen haittavaikutus). Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi. Ota heti yhteys lääkäriin.**

Luettelo kaikista mahdollisista haittavaikutuksista:**Hyvin yleiset:**

näitä voi esiintyä yli yhdellä käyttäjällä 10:stä

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoitamattomilla potilailla

Yleiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- ihottuma/kutiava ihottuma
- paikallinen reaktio kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. polttava tunne, ohimenevä punoitus).

Melko harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- neutraloivien hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostus aiemmin hoidetuilla potilailla

Harvinaiset:

näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta

- yliherkkyysoireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio (joita voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, angioedeema, vilunväristykset, punastuminen, päänsärky, horrostila (letargia), hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), pistely tai anafylaktinen sokki, esim. ahdistava tunne rinnassa, yleinen huonovointisuus, huimaus ja pahoinvointi sekä verenpaineen lasku, joka ilmenee seistessä pyöräyttävänä tunteena)
- kuume.

Tuntematon:

koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- makuhäiriö (dysgeusia).

Jos huomaat jotain seuraavista oireista injektion/infuusion aikana:

- ahdistava tunne rinnassa/huonovointisuus
- huimaus
- lievä verenpaineen lasku (ilmenee pyöräyttävänä tunteena seistessä)
- pahoinvointi

voivat ne olla varhaisia merkkejä yliherkkyydestä ja ne voivat edeltää anafylaktista reaktiota (vaikea allerginen reaktio).

Allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmetessä, injektion/infuusion anto on **lopetettava välittömästi**.

Ota heti yhteys lääkäriin.

Vasta-aineet (inhibiittorit)

Neutraloivien tekijä VIII:n vasta-aineiden (inhibiittoreiden) kehittyminen on tunnettu hemofilia A potilaiden hoidon komplikaatio. Lääkäri voi halutessaan seurata inhibiittoreiden muodostumista kokeiden avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei ole kehittynyt hoidon kannalta merkittäviä vasta-ainepitoisuuksia valmisteiden sisältämille hyvin pienille määrille hiiren ja hamsterin proteiinia. Allergisen reaktion mahdollisuutta tämän lääkevalmisteen sisältäville aineille, esimerkiksi vähäiselle määrälle hiiren ja hamsterin proteiinia, ei voida täysin poissulkea.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Helixate NexGen 3000 IU -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sinä voit säilyttää tätä lääkevalmistetta huoneenlämmössä (aina 25 °C asti) etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana yhden ajanjakson ajan enintään 12 kuukautta. Tässä tapauksessa lääkkeen viimeinen käyttöpäivä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä olevana viimeisenä käyttöpäivänä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerralla. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Helixate NexGen 3000 IU sisältää

Kuiva-aine:

Vaikuttava aine on ihmisen veren hyytymistekijä VIII (oktokogialfa), joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi (ks. kohdan 2 loppu).

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, steriloitu.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Helixate NexGen 3000 IU -valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa Helixate NexGen 3000 IU -pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.