

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Svaka bočica sadrži nominalnu količinu od 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Ljudski koagulacijski faktor VIII proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK) u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka koje sadrže gen ljudskog faktora VIII.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml lijeka Helixate NexGen 250 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) se određuje pomoću jednofaznih testova zgrušavanja prema Mega standardu Američke uprave za hranu i lijekove (FDA), kalibriranom prema standardu Svjetske zdravstvene organizacije u međunarodnim jedinicama (IU).

Specifična je aktivnost lijeka Helixate NexGen približno 4000 IU/mg proteina.

Otapalo: voda za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić.

Otapalo: voda za injekciju, bistra, bezbojna otopina.

Pripremljeni lijek je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te stoga nije indiciran za von Willebrandovu bolest.

Ovaj lijek je indiciran za odrasle, adolescente i djecu bilo koje dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost

faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje pri krvarenju

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se sljedećim formulama:

I. Potreban broj IU = tjelesna težina (kg) × željeni porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) × 0,5

II. Očekivani porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) = $\frac{2 \times \text{primijenjeni broj IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Doza, učestalost primjene i trajanje nadomjesnog liječenja moraju se odrediti zasebno za svakog bolesnika prema njegovim/njenim potrebama (tjelesna težina, ozbiljnost hemostatskog poremećaja, mjesto i jačina krvarenja, prisutnost inhibitora i željena razina faktora VIII).

U tablici u nastavku navedene su smjernice za minimalne razine faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih događaja s krvarenjem ili rizikom krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom navedenog razdoblja:

Jačina krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost primjene (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i tegoba.
Krvarenja opasna po život (kao što je intrakranijalno krvarenje, krvarenje u grlu, jako abdominalno krvarenje)	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
Kirurški zahvat		
<i>Manji</i> uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	a) Infuzijama u obliku bolusa Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl). b) Kontinuiranom infuzijom Povećati aktivnost faktora VIII prije operacije početnom infuzijom u obliku bolusa, a zatim odmah nastaviti s kontinuiranom infuzijom (u IU/kg/h) tijekom najmanje 7 dana uz prilagodbu prema dnevnoj dozvoljenoj dozi za bolesnika i željenoj razini faktora VIII.

Količinu i učestalost primjene uvijek je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkom učinkovitošću za svaki pojedinačni slučaj. U nekim okolnostima može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih, a pogotovo prilikom početne doze.

Tijekom liječenja preporučuje se na odgovarajući način odrediti razinu faktora VIII i te podatke koristiti kao smjernice za količinu i učestalost ponavljanja infuzija. Točno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) nužno je pogotovo u slučaju opsežnih kirurških zahvata. Bolesnici se mogu razlikovati u odgovoru na faktor VIII, ispoljavajući različita poluvremena i povrate.

Kontinuirana infuzija

Za izračun početne brzine infuzije klirens se može postići izradom preoperativne krivulje opadanja ili započeti s prosječnom populacijskom vrijednošću (3,0 – 3,5 ml/h/kg), a zatim je prilagođavati.

Brzina infuzije (u IU/kg/h) = klirens (u ml/h/kg) × željena razina faktora VIII (u IU/ml)

Klinička i *in vitro* stabilnost prilikom kontinuirane infuzije dokazana je korištenjem prijenosnih pumpi s PVC spremnikom. Helixate NexGen kao pomoćnu tvar sadrži malu količinu polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materijala. To je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene su doze 20 do 40 IU lijeka Helixate NexGen po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmak između doza ili veće doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helixate NexGen ustanovljena je u djece svih dobi. Podaci su dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih na 61 djetetu mlađem od 6 godina te neintervencijskih ispitivanja djece svih dobi.

Bolesnici s inhibitorima

U bolesnika je potrebno nadzirati stvaranje inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili se odgovarajućom dozom ne zaustavi krvarenje, potrebno je obaviti test da bi se utvrdila prisutnost inhibitora faktora VIII. Ako je prisutna razina inhibitora manja od 10 Bethesda jedinica (BU) po ml, dodatna primjena rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII mogla bi neutralizirati inhibitor te omogućiti nastavak klinički učinkovite terapije lijekom Helixate NexGen. No potrebne se doze u prisutnosti inhibitora razlikuju te ih je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom i nadzorom aktivnosti faktora VIII u plazmi. U bolesnika s titrom inhibitora većim od 10 BU ili s jakim anamnestičkim odgovorom potrebno je razmotriti mogućnost upotrebe lijeka (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-a) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Takvo liječenje može voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Helixate NexGen injicira se intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema stupnju tolerancije bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen može se infundirati kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je izračunati prema klirensu te željenoj razini faktora VIII.

Primjer: početna brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg i klirensa od 3 ml/h/kg iznosila bi 3 IU/h/kg ako se želi postići razina faktora VIII od 100%. Da biste izračunali brzinu izraženu u ml/h, brzinu infuzije izraženu u IU/h/kg pomnožite s tjelesnom težinom/koncentracija otopine (IU/ml).

Primjer izračuna brzine infuzije za kontinuiranu infuziju nakon početne bolus injekcije.

	Željena razina FVIII u plazmi	Brzina infuzije IU/h/kg	Brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Koncentracija otopine rFVIII 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

U slučajevima ubrzanog klirensa tijekom jačih krvarenja ili opsežnog oštećenja tkiva prilikom kirurških intervencija mogu biti potrebne veće brzine infuzije.

Nakon početnih 24 sata kontinuirane infuzije potrebno je svaki dan izračunavati klirens pomoću jednadžbe stacionarnog stanja s izmjerenom razinom faktora VIII te brzinom infuzije, i to sljedećom jednadžbom:

klirens = brzina infuzije/stvarna razina faktora VIII

Infuzijske vrećice tijekom kontinuirane infuzije potrebno je mijenjati svaka 24 sata.

Za uputu o pripremi za primjenu lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6 i u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa preosjetljivosti moguće su na lijek Helixate NexGen. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka te drugih ljudskih proteina osim faktora VIII (vidjeti dio 5.1).

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prestanu uzimati ovaj lijek i obrate se svom liječniku.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) faktora VIII poznata je komplikacija prilikom liječenja oboljelih od hemofilije A. Ti su inhibitori najčešće IgG imunoglobulini usmjereni na prokoagulacijsku aktivnost faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) na ml plazme primjenom izmijenjenog testa. Rizik razvoja inhibitora u korelaciji je, između ostalog, s izloženošću faktoru VIII i genetskim faktorima, a rizik je najveći tijekom prvih 20 dana izloženosti. Inhibitori se u rijetkim slučajevima mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Zabilježeni su slučajevi ponovnog razvoja inhibitora (niskog titra) nakon promjene terapije s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika u kojih je izloženost dulja od 100 dana i u kojih su se već razvijali inhibitori. Stoga, preporučuje se pomno pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon bilo koje promjene lijeka.

Općenito, svim bolesnicima liječenim lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pomno nadzirati razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim metodama praćenja i laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati odgovarajućom dozom, potrebno je provesti pretragu na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII ne mora biti učinkovita pa se moraju razmotriti druge terapijske mogućnosti. Liječenje takvih bolesnika moraju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kontinuirana infuzija

U kliničkom ispitivanju korištenja kontinuirane infuzije tijekom kirurških zahvata koristio se heparin za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu infuzije, kao što je praksa za sve dugotrajne venske infuzije.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici bez hemofilije kad se zgrušavanje krvi normalizira pomoću liječenja FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može staviti bolesnika najmanje u isti rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao i u populaciji osoba koje nemaju hemofiliju. Posljedično, bolesnici se moraju procijeniti i pratiti za kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka..

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka Helixate NexGen s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja lijeka Helixate NexGen na životinjama.

Trudnoća i dojenje

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena nisu dostupni podaci o primjeni lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja. Helixate NexGen stoga se u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Helixate NexGen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz lijekove s rekombinantnim faktorom VIII opaženi su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). Posebice se često mogu javiti reakcije povezane s kožom, dok se smatra da je napredovanje u tešku anafilaksiju (uključujući šok) rijetko.

Bolesnici s hemofilijom A mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor VIII. To se stanje može očitovati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i preporučeni izrazi).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko / nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PNB i MLB)*		Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PLB u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet)*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu infuzije		Febrilna reakcija povezana s infuzijom (pireksija)	
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti na koži (svrbež, urtikarija i osip)		Sustavne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, mučninu, promjene krvnog tlaka i omaglicu)	
Poremećaji živčanog sustava					Disgeuzija

PNB = prethodno neliječeni bolesnici

PLB = prethodno liječeni bolesnici

MLB = minimalno liječeni bolesnici

* vidjeti dio u nastavku

Opis izabranih nuspojava

Razvoj inhibitora

Razvoj inhibitora zabilježen je u prethodno neliječenih i liječenih bolesnika (PNB / PLB) (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, Helixate NexGen se upotrebljavao za liječenje krvarenja u 37 prethodno neliječenih bolesnika (PNB) te 23 minimalno liječena pedijatrijska bolesnika (MLB, definirani kao izloženi lijeku ≤ 4 dana) s rezidualnim FVIII C < 2 IU/dl. Inhibitori su se razvili unutar 20 dana izloženosti u 5 od 37 (14%) prethodno neliječenih bolesnika te u 4 od 23 (17%) minimalno liječena

pedijatrijska bolesnika koji su primali Helixate NexGen. Ukupno je 9 od 60 (15%) bolesnika razvilo inhibitore. Jedan bolesnik je bio izgubljen iz praćenja, a jedan je razvio nizak titar inhibitora tijekom praćenja nakon ispitivanja.

U jednom opservacijskom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora u prethodno neliječeni bolesnika s teškom hemofilijom A bila je 64/183 (37,7%) uz Helixate NexGen (praćeni do 75 dana izloženosti).

U kliničkim ispitivanjima 73 prethodno liječena bolesnika (PLB, definirani kao oni s ≥ 100 dana izloženosti) praćeni tijekom 4 godine nije zabilježena pojava *de-novo* inhibitora.

U opsežnim opservacijskim ispitivanjima lijeka Helixate NexGen nakon registracije koja su obuhvaćala više od 1000 bolesnika zabilježeni su sljedeći rezultati: u manje od 0,2% prethodno liječenih bolesnika razvili su se *de-novo* inhibitori.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava, osim stvaranja inhibitora, u djece biti iste kao i u svim populacijskim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni na bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Farmakodinamički učinci

Određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uobičajena je metoda *in vitro* određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. U oboljelih od hemofilije APTV je uvijek produljen. Stupanj i vrijeme normalizacije APTV-a zabilježeni nakon primjene lijeka Helixate NexGen slični su vrijednostima postignutima primjenom faktora VIII dobivenog iz plazme.

Kontinuirana infuzija

Kliničko ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s hemofilijom A u kojih se radi veliki kirurški zahvat pokazalo je da se Helixate NexGen može koristiti za kontinuiranu infuziju kod operacije (prije, tijekom i poslije operacije). U tom se ispitivanju heparin koristio za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu davanja infuzije, kao i kod svake druge dugotrajne intravenske infuzije.

Preosjetljivost

Ni u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije zabilježen klinički relevantni titar protutijela na proteine miša i proteine hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima. No u nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost nastanka alergijskih reakcija na sastojke, npr. proteine miša i hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izazivanje imunološke tolerancije (ITI)

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na FVIII. Retrospektivno ispitivanje provelo se u 40 bolesnika, a 39 bolesnika bilo je uključeno u prospektivno kliničko ispitivanje na inicijativu ispitivača. Podaci pokazuju da se Helixate NexGen primjenjivao za izazivanje imunološke tolerancije. U bolesnika u kojih se postigla imunološka tolerancija, krvarenja su se ponovno mogla spriječiti ili kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, a bolesnici su mogli nastaviti s profilaktičkim liječenjem kao terapijom održavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza svih oporavaka *in vivo* zabilježenih u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Helixate NexGen dolazi do srednje vrijednosti porasta razine faktora od 2% po IU/kg tjelesne mase. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz humane plazme.

Distribucija i eliminacija

Vršna vrijednost aktivnosti faktora VIII nakon primjene lijeka Helixate NexGen opada tijekom njegove dvofazne razgradnje, a prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 15 sati. Slični su rezultati dobiveni i za faktor VIII dobiven iz plazme, čiji prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 13 sati. Dodatni su farmakokinetički parametri lijeka Helixate NexGen prilikom ubrizgavanja bolusa sljedeći: prosječno vrijeme zadržavanja [MRT (0-48)] od oko 22 sata te klirens od oko 160 ml/h. Srednji ishodni klirens 14 odraslih bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima uz kontinuiranu infuziju iznosio je 188 ml/h, što odgovara 3,0 ml/h/kg (raspon od 1,6 do 4,6 ml/h/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Čak i pri primjeni višestruko veće doze lijeka Helixate NexGen od preporučene kliničke doze (koja je povezana s tjelesnom težinom) u laboratorijskih se životinja (miša, štakora, kunića i psa) nisu očitovali nikakvi akutni ni subakutni toksični učinci.

Ispitivanja oktokoga alfa u kojima bi se primjena lijeka ponavljala, kao što su ispitivanja reproduktivne toksičnosti, kronične toksičnosti i karcinogenosti, nisu provedena zbog razvoja imunološke reakcije na heterologne bjelancevine u svih sisavaca osim ljudi.

Nisu provedena ni ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Helixate NexGen budući da za lijek koji mu je prethodio nije uočen mutageni potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glicin

natrijev klorid

kalcijski klorid

histidin

polisorbat 80

saharoza

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Smiju se koristiti samo kompleti za primjenu koji se isporučuju uz lijek jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII u unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon pripreme za primjenu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Međutim, tijekom ispitivanja *in vitro*, pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni traje 24 sata na temperaturi od 30 °C u PVC vrećicama za kontinuiranu infuziju. U ispitivanjima *in vitro* pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka nakon pripreme za primjenu traje 3 sata.

Nakon pripreme za primjenu ne držati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se drži u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u ograničenom periodu od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog perioda od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja lijeka nakon pripreme za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Helixate NexGen sadrži sljedeće:

- jednu bočicu s praškom (10-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom od halogenobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- jednu bočicu s otapalom (60-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom klorobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- dodatno pakovanje koje sadrži sljedeće:
 - 1 uređaj za prijenos s filtrom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set za venepunkciju
 - 1 jednokratnu 5-mililitarsku štrcaljku
 - 2 tupfera natopljena alkoholom za jednokratnu primjenu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u Uputi o lijeku koja se isporučuje uz Helixate NexGen.

Prašak Helixate NexGen smije se pripremati samo otapalom (2,5 ml vode za injekcije) priloženim u sterilnom uređaju za prijenos s filtrom Mix2Vial. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je neki proizvod u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Polagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Helixate NexGen nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon pripreme za primjenu navlači u sterilnu jednokratnu štrcaljku kroz uređaj za prijenos s filtrom Mix2Vial (oba se pribora isporučuju uz lijek). Helixate NexGen treba pripremiti i primijeniti pomoću pribora priloženog u pakiranju.

Pripremljeni lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorištena otopina se mora baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2000.
Datum posljednje obnove: 6. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Svaka bočica sadrži nominalnu količinu od 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Ljudski koagulacijski faktor VIII proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK) u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka koje sadrže gen ljudskog faktora VIII.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml lijeka Helixate NexGen 500 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) se određuje pomoću jednofaznih testova zgrušavanja prema Mega standardu Američke uprave za hranu i lijekove (FDA), kalibriranom prema standardu Svjetske zdravstvene organizacije u međunarodnim jedinicama (IU).

Specifična je aktivnost lijeka Helixate NexGen približno 4000 IU/mg proteina.

Otapalo: voda za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić.

Otapalo: voda za injekciju, bistra, bezbojna otopina.

Pripremljeni lijek je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te stoga nije indiciran za von Willebrandovu bolest.

Ovaj lijek je indiciran za odrasle, adolescente i djecu bilo koje dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost

faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje pri krvarenju

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se sljedećim formulama:

I. Potreban broj IU = tjelesna težina (kg) × željeni porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) × 0,5

II. Očekivani porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) = $\frac{2 \times \text{primijenjeni broj IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Doza, učestalost primjene i trajanje nadomjesnog liječenja moraju se odrediti zasebno za svakog bolesnika prema njegovim/njenim potrebama (tjelesna težina, ozbiljnost hemostatskog poremećaja, mjesto i jačina krvarenja, prisutnost inhibitora i željena razina faktora VIII).

U tablici u nastavku navedene su smjernice za minimalne razine faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih događaja s krvarenjem ili rizikom krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom navedenog razdoblja:

Jačina krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost primjene (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i tegoba.
Krvarenja opasna po život (kao što je intrakranijalno krvarenje, krvarenje u grlu, jako abdominalno krvarenje)	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
Kirurški zahvat		
<i>Manji</i> uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	a) Infuzijama u obliku bolusa Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl). b) Kontinuiranom infuzijom Povećati aktivnost faktora VIII prije operacije početnom infuzijom u obliku bolusa, a zatim odmah nastaviti s kontinuiranom infuzijom (u IU/kg/h) tijekom najmanje 7 dana uz prilagodbu prema dnevnoj dozvoljenoj dozi za bolesnika i željenoj razini faktora VIII.

Količinu i učestalost primjene uvijek je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkom učinkovitošću za svaki pojedinačni slučaj. U nekim okolnostima može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih, a pogotovo prilikom početne doze.

Tijekom liječenja preporučuje se na odgovarajući način odrediti razinu faktora VIII i te podatke koristiti kao smjernice za količinu i učestalost ponavljanja infuzija. Točno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) nužno je pogotovo u slučaju opsežnih kirurških zahvata. Bolesnici se mogu razlikovati u odgovoru na faktor VIII, ispoljavajući različita poluvremena i povrate.

Kontinuirana infuzija

Za izračun početne brzine infuzije klirens se može postići izradom preoperativne krivulje opadanja ili započeti s prosječnom populacijskom vrijednošću (3,0 – 3,5 ml/h/kg), a zatim je prilagođavati.

Brzina infuzije (u IU/kg/h) = klirens (u ml/h/kg) × željena razina faktora VIII (u IU/ml)

Klinička i *in vitro* stabilnost prilikom kontinuirane infuzije dokazana je korištenjem prijenosnih pumpi s PVC spremnikom. Helixate NexGen kao pomoćnu tvar sadrži malu količinu polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materijala. To je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene su doze 20 do 40 IU lijeka Helixate NexGen po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmak između doza ili veće doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helixate NexGen ustanovljena je u djece svih dobi. Podaci su dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih na 61 djetetu mlađem od 6 godina te neintervencijskih ispitivanja djece svih dobi.

Bolesnici s inhibitorima

U bolesnika je potrebno nadzirati stvaranje inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili se odgovarajućom dozom ne zaustavi krvarenje, potrebno je obaviti test da bi se utvrdila prisutnost inhibitora faktora VIII. Ako je prisutna razina inhibitora manja od 10 Bethesda jedinica (BU) po ml, dodatna primjena rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII mogla bi neutralizirati inhibitor te omogućiti nastavak klinički učinkovite terapije lijekom Helixate NexGen. No potrebne se doze u prisutnosti inhibitora razlikuju te ih je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom i nadzorom aktivnosti faktora VIII u plazmi. U bolesnika s titrom inhibitora većim od 10 BU ili s jakim anamnestičkim odgovorom potrebno je razmotriti mogućnost upotrebe lijeka (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-a) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Takvo liječenje može voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Helixate NexGen injicira se intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema stupnju tolerancije bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen može se infundirati kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je izračunati prema klirensu te željenoj razini faktora VIII.

Primjer: početna brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg i klirensa od 3 ml/h/kg iznosila bi 3 IU/h/kg ako se želi postići razina faktora VIII od 100%. Da biste izračunali brzinu izraženu u ml/h, brzinu infuzije izraženu u IU/h/kg pomnožite s tjelesnom težinom/koncentracija otopine (IU/ml).

Primjer izračuna brzine infuzije za kontinuiranu infuziju nakon početne bolus injekcije.

	Željena razina FVIII u plazmi	Brzina infuzije IU/h/kg	Brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Koncentracija otopine rFVIII 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

U slučajevima ubrzanog klirensa tijekom jačih krvarenja ili opsežnog oštećenja tkiva prilikom kirurških intervencija mogu biti potrebne veće brzine infuzije.

Nakon početnih 24 sata kontinuirane infuzije potrebno je svaki dan izračunavati klirens pomoću jednadžbe stacionarnog stanja s izmjerenom razinom faktora VIII te brzinom infuzije, i to sljedećom jednadžbom:

klirens = brzina infuzije/stvarna razina faktora VIII

Infuzijske vrećice tijekom kontinuirane infuzije potrebno je mijenjati svaka 24 sata.

Za uputu o pripremi za primjenu lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6 i u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa preosjetljivosti moguće su na lijek Helixate NexGen. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka te drugih ljudskih proteina osim faktora VIII (vidjeti dio 5.1).

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prestanu uzimati ovaj lijek i obrate se svom liječniku.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) faktora VIII poznata je komplikacija prilikom liječenja oboljelih od hemofilije A. Ti su inhibitori najčešće IgG imunoglobulini usmjereni na prokoagulacijsku aktivnost faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) na ml plazme primjenom izmijenjenog testa. Rizik razvoja inhibitora u korelaciji je, između ostalog, s izloženošću faktoru VIII i genetskim faktorima, a rizik je najveći tijekom prvih 20 dana izloženosti. Inhibitori se u rijetkim slučajevima mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Zabilježeni su slučajevi ponovnog razvoja inhibitora (niskog titra) nakon promjene terapije s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika u kojih je izloženost dulja od 100 dana i u kojih su se već razvijali inhibitori. Stoga, preporučuje se pomno pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon bilo koje promjene lijeka.

Općenito, svim bolesnicima liječenim lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pomno nadzirati razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim metodama praćenja i laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati odgovarajućom dozom, potrebno je provesti pretragu na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII ne mora biti učinkovita pa se moraju razmotriti druge terapijske mogućnosti. Liječenje takvih bolesnika moraju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kontinuirana infuzija

U kliničkom ispitivanju korištenja kontinuirane infuzije tijekom kirurških zahvata koristio se heparin za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu infuzije, kao što je praksa za sve dugotrajne venske infuzije.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici bez hemofilije kad se zgrušavanje krvi normalizira pomoću liječenja FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može staviti bolesnika najmanje u isti rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao i u populaciji osoba koje nemaju hemofiliju. Posljedično, bolesnici se moraju procijeniti i pratiti za kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka..

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka Helixate NexGen s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja lijeka Helixate NexGen na životinjama.

Trudnoća i dojenje

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena nisu dostupni podaci o primjeni lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja. Helixate NexGen stoga se u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Helixate NexGen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz lijekove s rekombinantnim faktorom VIII opaženi su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). Posebice se često mogu javiti reakcije povezane s kožom, dok se smatra da je napredovanje u tešku anafilaksiju (uključujući šok) rijetko.

Bolesnici s hemofilijom A mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor VIII. To se stanje može očitovati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i preporučeni izrazi).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko / nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PNB i MLB)*		Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PLB u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet)*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu infuzije		Febrilna reakcija povezana s infuzijom (pireksija)	
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti na koži (svrbež, urtikarija i osip)		Sustavne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, mučninu, promjene krvnog tlaka i omaglicu)	
Poremećaji živčanog sustava					Disgeuzija

PNB = prethodno neliječeni bolesnici

PLB = prethodno liječeni bolesnici

MLB = minimalno liječeni bolesnici

* vidjeti dio u nastavku

Opis izabranih nuspojava

Razvoj inhibitora

Razvoj inhibitora zabilježen je u prethodno neliječenih i liječenih bolesnika (PNB / PLB) (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, Helixate NexGen se upotrebljavao za liječenje krvarenja u 37 prethodno neliječenih bolesnika (PNB) te 23 minimalno liječena pedijatrijska bolesnika (MLB, definirani kao izloženi lijeku ≤ 4 dana) s rezidualnim FVIII C < 2 IU/dl. Inhibitori su se razvili unutar 20 dana izloženosti u 5 od 37 (14%) prethodno neliječenih bolesnika te u 4 od 23 (17%) minimalno liječena

pedijatrijska bolesnika koji su primali Helixate NexGen. Ukupno je 9 od 60 (15%) bolesnika razvilo inhibitore. Jedan bolesnik je bio izgubljen iz praćenja, a jedan je razvio nizak titar inhibitora tijekom praćenja nakon ispitivanja.

U jednom opservacijskom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora u prethodno neliječeni bolesnika s teškom hemofilijom A bila je 64/183 (37,7%) uz Helixate NexGen (praćeni do 75 dana izloženosti).

U kliničkim ispitivanjima 73 prethodno liječena bolesnika (PLB, definirani kao oni s ≥ 100 dana izloženosti) praćeni tijekom 4 godine nije zabilježena pojava *de-novo* inhibitora.

U opsežnim opservacijskim ispitivanjima lijeka Helixate NexGen nakon registracije koja su obuhvaćala više od 1000 bolesnika zabilježeni su sljedeći rezultati: u manje od 0,2% prethodno liječenih bolesnika razvili su se *de-novo* inhibitori.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava, osim stvaranja inhibitora, u djece biti iste kao i u svim populacijskim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni na bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Farmakodinamički učinci

Određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uobičajena je metoda *in vitro* određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. U oboljelih od hemofilije APTV je uvijek produljen. Stupanj i vrijeme normalizacije APTV-a zabilježeni nakon primjene lijeka Helixate NexGen slični su vrijednostima postignutima primjenom faktora VIII dobivenog iz plazme.

Kontinuirana infuzija

Kliničko ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s hemofilijom A u kojih se radi veliki kirurški zahvat pokazalo je da se Helixate NexGen može koristiti za kontinuiranu infuziju kod operacije (prije, tijekom i poslije operacije). U tom se ispitivanju heparin koristio za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu davanja infuzije, kao i kod svake druge dugotrajne intravenske infuzije.

Preosjetljivost

Ni u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije zabilježen klinički relevantni titar protutijela na proteine miša i proteine hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima. No u nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost nastanka alergijskih reakcija na sastojke, npr. proteine miša i hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izazivanje imunološke tolerancije (ITI)

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na FVIII. Retrospektivno ispitivanje provelo se u 40 bolesnika, a 39 bolesnika bilo je uključeno u prospektivno kliničko ispitivanje na inicijativu ispitivača. Podaci pokazuju da se Helixate NexGen primjenjivao za izazivanje imunološke tolerancije. U bolesnika u kojih se postigla imunološka tolerancija, krvarenja su se ponovno mogla spriječiti ili kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, a bolesnici su mogli nastaviti s profilaktičkim liječenjem kao terapijom održavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza svih oporavaka *in vivo* zabilježenih u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Helixate NexGen dolazi do srednje vrijednosti porasta razine faktora od 2% po IU/kg tjelesne mase. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz humane plazme.

Distribucija i eliminacija

Vršna vrijednost aktivnosti faktora VIII nakon primjene lijeka Helixate NexGen opada tijekom njegove dvofazne razgradnje, a prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 15 sati. Slični su rezultati dobiveni i za faktor VIII dobiven iz plazme, čiji prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 13 sati. Dodatni su farmakokinetički parametri lijeka Helixate NexGen prilikom ubrizgavanja bolusa sljedeći: prosječno vrijeme zadržavanja [MRT (0-48)] od oko 22 sata te klirens od oko 160 ml/h. Srednji ishodni klirens 14 odraslih bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima uz kontinuiranu infuziju iznosio je 188 ml/h, što odgovara 3,0 ml/h/kg (raspon od 1,6 do 4,6 ml/h/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Čak i pri primjeni višestruko veće doze lijeka Helixate NexGen od preporučene kliničke doze (koja je povezana s tjelesnom težinom) u laboratorijskih se životinja (miša, štakora, kunića i psa) nisu očitovali nikakvi akutni ni subakutni toksični učinci.

Ispitivanja oktokoga alfa u kojima bi se primjena lijeka ponavljala, kao što su ispitivanja reproduktivne toksičnosti, kronične toksičnosti i karcinogenosti, nisu provedena zbog razvoja imunološke reakcije na heterologne bjelancevine u svih sisavaca osim ljudi.

Nisu provedena ni ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Helixate NexGen budući da za lijek koji mu je prethodio nije uočen mutageni potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glicin

natrijev klorid

kalcijski klorid

histidin

polisorbat 80

saharoza

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Smiju se koristiti samo kompleti za primjenu koji se isporučuju uz lijek jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII u unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon pripreme za primjenu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Međutim, tijekom ispitivanja *in vitro*, pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni traje 24 sata na temperaturi od 30 °C u PVC vrećicama za kontinuiranu infuziju. U ispitivanjima *in vitro* pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka nakon pripreme za primjenu traje 3 sata.

Nakon pripreme za primjenu ne držati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se drži u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u ograničenom periodu od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog perioda od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja lijeka nakon pripreme za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Helixate NexGen sadrži sljedeće:

- jednu bočicu s praškom (10-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom od halogenobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- jednu bočicu s otapalom (60-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom klorobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- dodatno pakovanje koje sadrži sljedeće:
 - 1 uređaj za prijenos s filtrom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set za venepunkciju
 - 1 jednokratnu 5-mililitarsku štrcaljku
 - 2 tupfera natopljena alkoholom za jednokratnu primjenu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u Uputi o lijeku koja se isporučuje uz Helixate NexGen.

Prašak Helixate NexGen smije se pripremati samo otapalom (2,5 ml vode za injekcije) priloženim u sterilnom uređaju za prijenos s filtrom Mix2Vial. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je neki proizvod u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Polagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Helixate NexGen nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon pripreme za primjenu navlači u sterilnu jednokratnu štrcaljku kroz uređaj za prijenos s filtrom Mix2Vial (oba se pribora isporučuju uz lijek). Helixate NexGen treba pripremiti i primijeniti pomoću pribora priloženog u pakiranju.

Pripremljeni lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorištena otopina se mora baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2000.
Datum posljednje obnove: 6. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Svaka bočica sadrži nominalnu količinu od 1000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Ljudski koagulacijski faktor VIII proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK) u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka koje sadrže gen ljudskog faktora VIII.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml lijeka Helixate NexGen 1000 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) se određuje pomoću jednofaznih testova zgrušavanja prema Mega standardu Američke uprave za hranu i lijekove (FDA), kalibriranom prema standardu Svjetske zdravstvene organizacije u međunarodnim jedinicama (IU).

Specifična je aktivnost lijeka Helixate NexGen približno 4000 IU/mg proteina.

Otapalo: voda za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić.

Otapalo: voda za injekciju, bistra, bezbojna otopina.

Pripremljeni lijek je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te stoga nije indiciran za von Willebrandovu bolest.

Ovaj lijek je indiciran za odrasle, adolescente i djecu bilo koje dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost

faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje pri krvarenju

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se sljedećim formulama:

I. Potreban broj IU = tjelesna težina (kg) × željeni porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) × 0,5

II. Očekivani porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) = $\frac{2 \times \text{primijenjeni broj IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Doza, učestalost primjene i trajanje nadomjesnog liječenja moraju se odrediti zasebno za svakog bolesnika prema njegovim/njenim potrebama (tjelesna težina, ozbiljnost hemostatskog poremećaja, mjesto i jačina krvarenja, prisutnost inhibitora i željena razina faktora VIII).

U tablici u nastavku navedene su smjernice za minimalne razine faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih događaja s krvarenjem ili rizikom krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom navedenog razdoblja:

Jačina krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost primjene (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i tegoba.
Krvarenja opasna po život (kao što je intrakranijalno krvarenje, krvarenje u grlu, jako abdominalno krvarenje)	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
Kirurški zahvat		
<i>Manji</i> uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	a) Infuzijama u obliku bolusa Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl). b) Kontinuiranom infuzijom Povećati aktivnost faktora VIII prije operacije početnom infuzijom u obliku bolusa, a zatim odmah nastaviti s kontinuiranom infuzijom (u IU/kg/h) tijekom najmanje 7 dana uz prilagodbu prema dnevnoj dozvoljenoj dozi za bolesnika i željenoj razini faktora VIII.

Količinu i učestalost primjene uvijek je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkom učinkovitošću za svaki pojedinačni slučaj. U nekim okolnostima može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih, a pogotovo prilikom početne doze.

Tijekom liječenja preporučuje se na odgovarajući način odrediti razinu faktora VIII i te podatke koristiti kao smjernice za količinu i učestalost ponavljanja infuzija. Točno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) nužno je pogotovo u slučaju opsežnih kirurških zahvata. Bolesnici se mogu razlikovati u odgovoru na faktor VIII, ispoljavajući različita poluvremena i povrate.

Kontinuirana infuzija

Za izračun početne brzine infuzije klirens se može postići izradom preoperativne krivulje opadanja ili započeti s prosječnom populacijskom vrijednošću (3,0 – 3,5 ml/h/kg), a zatim je prilagođavati.

Brzina infuzije (u IU/kg/h) = klirens (u ml/h/kg) × željena razina faktora VIII (u IU/ml)

Klinička i *in vitro* stabilnost prilikom kontinuirane infuzije dokazana je korištenjem prijenosnih pumpi s PVC spremnikom. Helixate NexGen kao pomoćnu tvar sadrži malu količinu polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materijala. To je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene su doze 20 do 40 IU lijeka Helixate NexGen po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmak između doza ili veće doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helixate NexGen ustanovljena je u djece svih dobi. Podaci su dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih na 61 djetetu mlađem od 6 godina te neintervencijskih ispitivanja djece svih dobi.

Bolesnici s inhibitorima

U bolesnika je potrebno nadzirati stvaranje inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili se odgovarajućom dozom ne zaustavi krvarenje, potrebno je obaviti test da bi se utvrdila prisutnost inhibitora faktora VIII. Ako je prisutna razina inhibitora manja od 10 Bethesda jedinica (BU) po ml, dodatna primjena rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII mogla bi neutralizirati inhibitor te omogućiti nastavak klinički učinkovite terapije lijekom Helixate NexGen. No potrebne se doze u prisutnosti inhibitora razlikuju te ih je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom i nadzorom aktivnosti faktora VIII u plazmi. U bolesnika s titrom inhibitora većim od 10 BU ili s jakim anamnestičkim odgovorom potrebno je razmotriti mogućnost upotrebe lijeka (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-a) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Takvo liječenje može voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Helixate NexGen injicira se intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema stupnju tolerancije bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen može se infundirati kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je izračunati prema klirensu te željenoj razini faktora VIII.

Primjer: početna brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg i klirensa od 3 ml/h/kg iznosila bi 3 IU/h/kg ako se želi postići razina faktora VIII od 100%. Da biste izračunali brzinu izraženu u ml/h, brzinu infuzije izraženu u IU/h/kg pomnožite s tjelesnom težinom/koncentracija otopine (IU/ml).

Primjer izračuna brzine infuzije za kontinuiranu infuziju nakon početne bolus injekcije.

	Željena razina FVIII u plazmi	Brzina infuzije IU/h/kg	Brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Koncentracija otopine rFVIII 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

U slučajevima ubrzanog klirensa tijekom jačih krvarenja ili opsežnog oštećenja tkiva prilikom kirurških intervencija mogu biti potrebne veće brzine infuzije.

Nakon početnih 24 sata kontinuirane infuzije potrebno je svaki dan izračunavati klirens pomoću jednadžbe stacionarnog stanja s izmjerenom razinom faktora VIII te brzinom infuzije, i to sljedećom jednadžbom:

klirens = brzina infuzije/stvarna razina faktora VIII

Infuzijske vrećice tijekom kontinuirane infuzije potrebno je mijenjati svaka 24 sata.

Za uputu o pripremi za primjenu lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6 i u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa preosjetljivosti moguće su na lijek Helixate NexGen. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka te drugih ljudskih proteina osim faktora VIII (vidjeti dio 5.1).

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prestanu uzimati ovaj lijek i obrate se svom liječniku.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) faktora VIII poznata je komplikacija prilikom liječenja oboljelih od hemofilije A. Ti su inhibitori najčešće IgG imunoglobulini usmjereni na prokoagulacijsku aktivnost faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) na ml plazme primjenom izmijenjenog testa. Rizik razvoja inhibitora u korelaciji je, između ostalog, s izloženošću faktoru VIII i genetskim faktorima, a rizik je najveći tijekom prvih 20 dana izloženosti. Inhibitori se u rijetkim slučajevima mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Zabilježeni su slučajevi ponovnog razvoja inhibitora (niskog titra) nakon promjene terapije s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika u kojih je izloženost dulja od 100 dana i u kojih su se već razvijali inhibitori. Stoga, preporučuje se pomno pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon bilo koje promjene lijeka.

Općenito, svim bolesnicima liječenim lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pomno nadzirati razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim metodama praćenja i laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati odgovarajućom dozom, potrebno je provesti pretragu na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII ne mora biti učinkovita pa se moraju razmotriti druge terapijske mogućnosti. Liječenje takvih bolesnika moraju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kontinuirana infuzija

U kliničkom ispitivanju korištenja kontinuirane infuzije tijekom kirurških zahvata koristio se heparin za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu infuzije, kao što je praksa za sve dugotrajne venske infuzije.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici bez hemofilije kad se zgrušavanje krvi normalizira pomoću liječenja FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može staviti bolesnika najmanje u isti rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao i u populaciji osoba koje nemaju hemofiliju. Posljedično, bolesnici se moraju procijeniti i pratiti za kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka..

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka Helixate NexGen s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja lijeka Helixate NexGen na životinjama.

Trudnoća i dojenje

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena nisu dostupni podaci o primjeni lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja. Helixate NexGen stoga se u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Helixate NexGen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz lijekove s rekombinantnim faktorom VIII opaženi su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). Posebice se često mogu javiti reakcije povezane s kožom, dok se smatra da je napredovanje u tešku anafilaksiju (uključujući šok) rijetko.

Bolesnici s hemofilijom A mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor VIII. To se stanje može očitovati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i preporučeni izrazi).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko / nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PNB i MLB)*		Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PLB u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet)*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu infuzije		Febrilna reakcija povezana s infuzijom (pireksija)	
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti na koži (svrbež, urtikarija i osip)		Sustavne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, mučninu, promjene krvnog tlaka i omaglicu)	
Poremećaji živčanog sustava					Disgeuzija

PNB = prethodno neliječeni bolesnici

PLB = prethodno liječeni bolesnici

MLB = minimalno liječeni bolesnici

* vidjeti dio u nastavku

Opis izabranih nuspojava

Razvoj inhibitora

Razvoj inhibitora zabilježen je u prethodno neliječenih i liječenih bolesnika (PNB / PLB) (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, Helixate NexGen se upotrebljavao za liječenje krvarenja u 37 prethodno neliječenih bolesnika (PNB) te 23 minimalno liječena pedijatrijska bolesnika (MLB, definirani kao izloženi lijeku ≤ 4 dana) s rezidualnim FVIII C < 2 IU/dl. Inhibitori su se razvili unutar 20 dana izloženosti u 5 od 37 (14%) prethodno neliječenih bolesnika te u 4 od 23 (17%) minimalno liječena

pedijatrijska bolesnika koji su primali Helixate NexGen. Ukupno je 9 od 60 (15%) bolesnika razvilo inhibitore. Jedan bolesnik je bio izgubljen iz praćenja, a jedan je razvio nizak titar inhibitora tijekom praćenja nakon ispitivanja.

U jednom opservacijskom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora u prethodno neliječeni bolesnika s teškom hemofilijom A bila je 64/183 (37,7%) uz Helixate NexGen (praćeni do 75 dana izloženosti).

U kliničkim ispitivanjima 73 prethodno liječena bolesnika (PLB, definirani kao oni s ≥ 100 dana izloženosti) praćeni tijekom 4 godine nije zabilježena pojava *de-novo* inhibitora.

U opsežnim opservacijskim ispitivanjima lijeka Helixate NexGen nakon registracije koja su obuhvaćala više od 1000 bolesnika zabilježeni su sljedeći rezultati: u manje od 0,2% prethodno liječenih bolesnika razvili su se *de-novo* inhibitori.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava, osim stvaranja inhibitora, u djece biti iste kao i u svim populacijskim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni na bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Farmakodinamički učinci

Određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uobičajena je metoda *in vitro* određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. U oboljelih od hemofilije APTV je uvijek produljen. Stupanj i vrijeme normalizacije APTV-a zabilježeni nakon primjene lijeka Helixate NexGen slični su vrijednostima postignutima primjenom faktora VIII dobivenog iz plazme.

Kontinuirana infuzija

Kliničko ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s hemofilijom A u kojih se radi veliki kirurški zahvat pokazalo je da se Helixate NexGen može koristiti za kontinuiranu infuziju kod operacije (prije, tijekom i poslije operacije). U tom se ispitivanju heparin koristio za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu davanja infuzije, kao i kod svake druge dugotrajne intravenske infuzije.

Preosjetljivost

Ni u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije zabilježen klinički relevantni titar protutijela na proteine miša i proteine hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima. No u nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost nastanka alergijskih reakcija na sastojke, npr. proteine miša i hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izazivanje imunološke tolerancije (ITI)

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na FVIII. Retrospektivno ispitivanje provelo se u 40 bolesnika, a 39 bolesnika bilo je uključeno u prospektivno kliničko ispitivanje na inicijativu ispitivača. Podaci pokazuju da se Helixate NexGen primjenjivao za izazivanje imunološke tolerancije. U bolesnika u kojih se postigla imunološka tolerancija, krvarenja su se ponovno mogla spriječiti ili kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, a bolesnici su mogli nastaviti s profilaktičkim liječenjem kao terapijom održavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza svih oporavaka *in vivo* zabilježenih u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Helixate NexGen dolazi do srednje vrijednosti porasta razine faktora od 2% po IU/kg tjelesne mase. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz humane plazme.

Distribucija i eliminacija

Vršna vrijednost aktivnosti faktora VIII nakon primjene lijeka Helixate NexGen opada tijekom njegove dvofazne razgradnje, a prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 15 sati. Slični su rezultati dobiveni i za faktor VIII dobiven iz plazme, čiji prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 13 sati. Dodatni su farmakokinetički parametri lijeka Helixate NexGen prilikom ubrizgavanja bolusa sljedeći: prosječno vrijeme zadržavanja [MRT (0-48)] od oko 22 sata te klirens od oko 160 ml/h. Srednji ishodni klirens 14 odraslih bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima uz kontinuiranu infuziju iznosio je 188 ml/h, što odgovara 3,0 ml/h/kg (raspon od 1,6 do 4,6 ml/h/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Čak i pri primjeni višestruko veće doze lijeka Helixate NexGen od preporučene kliničke doze (koja je povezana s tjelesnom težinom) u laboratorijskih se životinja (miša, štakora, kunića i psa) nisu očitovali nikakvi akutni ni subakutni toksični učinci.

Ispitivanja oktokoga alfa u kojima bi se primjena lijeka ponavljala, kao što su ispitivanja reproduktivne toksičnosti, kronične toksičnosti i karcinogenosti, nisu provedena zbog razvoja imunološke reakcije na heterologne bjelančevine u svih sisavaca osim ljudi.

Nisu provedena ni ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Helixate NexGen budući da za lijek koji mu je prethodio nije uočen mutageni potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glicin

natrijev klorid

kalcijski klorid

histidin

polisorbat 80

saharoza

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Smiju se koristiti samo kompleti za primjenu koji se isporučuju uz lijek jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII u unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon pripreme za primjenu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Međutim, tijekom ispitivanja *in vitro*, pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni traje 24 sata na temperaturi od 30 °C u PVC vrećicama za kontinuiranu infuziju. U ispitivanjima *in vitro* pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka nakon pripreme za primjenu traje 3 sata.

Nakon pripreme za primjenu ne držati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se drži u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u ograničenom periodu od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog perioda od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja lijeka nakon pripreme za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Helixate NexGen sadrži sljedeće:

- jednu bočicu s praškom (10-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom od halogenobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- jednu bočicu s otapalom (60-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom klorobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- dodatno pakovanje koje sadrži sljedeće:
 - 1 uređaj za prijenos s filtrom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set za venepunkciju
 - 1 jednokratnu 5-mililitarsku štrcaljku
 - 2 tupfera natopljena alkoholom za jednokratnu primjenu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u Uputi o lijeku koja se isporučuje uz Helixate NexGen.

Prašak Helixate NexGen smije se pripremati samo otapalom (2,5 ml vode za injekcije) priloženim u sterilnom uređaju za prijenos s filtrom Mix2Vial. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je neki proizvod u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Polagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Helixate NexGen nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon pripreme za primjenu navlači u sterilnu jednokratnu štrcaljku kroz uređaj za prijenos s filtrom Mix2Vial (oba se pribora isporučuju uz lijek). Helixate NexGen treba pripremiti i primijeniti pomoću pribora priloženog u pakiranju.

Pripremljeni lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorištena otopina se mora baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2000.
Datum posljednje obnove: 6. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Svaka bočica sadrži nominalnu količinu od 2000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Ljudski koagulacijski faktor VIII proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK) u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka koje sadrže gen ljudskog faktora VIII.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml lijeka Helixate NexGen 2000 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 400 IU (2000 IU / 5,0 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) se određuje pomoću jednofaznih testova zgrušavanja prema Mega standardu Američke uprave za hranu i lijekove (FDA), kalibriranom prema standardu Svjetske zdravstvene organizacije u međunarodnim jedinicama (IU).

Specifična je aktivnost lijeka Helixate NexGen približno 4000 IU/mg proteina.

Otapalo: voda za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić.

Otapalo: voda za injekciju, bistra, bezbojna otopina.

Pripremljeni lijek je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te stoga nije indiciran za von Willebrandovu bolest.

Ovaj lijek je indiciran za odrasle, adolescente i djecu bilo koje dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost

faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje pri krvarenju

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se sljedećim formulama:

I. Potreban broj IU = tjelesna težina (kg) × željeni porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) × 0,5

II. Očekivani porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) = $\frac{2 \times \text{primijenjeni broj IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Doza, učestalost primjene i trajanje nadomjesnog liječenja moraju se odrediti zasebno za svakog bolesnika prema njegovim/njenim potrebama (tjelesna težina, ozbiljnost hemostatskog poremećaja, mjesto i jačina krvarenja, prisutnost inhibitora i željena razina faktora VIII).

U tablici u nastavku navedene su smjernice za minimalne razine faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih događaja s krvarenjem ili rizikom krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom navedenog razdoblja:

Jačina krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost primjene (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i tegoba.
Krvarenja opasna po život (kao što je intrakranijalno krvarenje, krvarenje u grlu, jako abdominalno krvarenje)	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
Kirurški zahvat		
<i>Manji</i> uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	a) Infuzijama u obliku bolusa Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl). b) Kontinuiranom infuzijom Povećati aktivnost faktora VIII prije operacije početnom infuzijom u obliku bolusa, a zatim odmah nastaviti s kontinuiranom infuzijom (u IU/kg/h) tijekom najmanje 7 dana uz prilagodbu prema dnevnoj dozvoljenoj dozi za bolesnika i željenoj razini faktora VIII.

Količinu i učestalost primjene uvijek je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkom učinkovitošću za svaki pojedinačni slučaj. U nekim okolnostima može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih, a pogotovo prilikom početne doze.

Tijekom liječenja preporučuje se na odgovarajući način odrediti razinu faktora VIII i te podatke koristiti kao smjernice za količinu i učestalost ponavljanja infuzija. Točno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) nužno je pogotovo u slučaju opsežnih kirurških zahvata. Bolesnici se mogu razlikovati u odgovoru na faktor VIII, ispoljavajući različita poluvremena i povrate.

Kontinuirana infuzija

Za izračun početne brzine infuzije klirens se može postići izradom preoperativne krivulje opadanja ili započeti s prosječnom populacijskom vrijednošću (3,0 – 3,5 ml/h/kg), a zatim je prilagođavati.

Brzina infuzije (u IU/kg/h) = klirens (u ml/h/kg) × željena razina faktora VIII (u IU/ml)

Klinička i *in vitro* stabilnost prilikom kontinuirane infuzije dokazana je korištenjem prijenosnih pumpi s PVC spremnikom. Helixate NexGen kao pomoćnu tvar sadrži malu količinu polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materijala. To je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene su doze 20 do 40 IU lijeka Helixate NexGen po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmak između doza ili veće doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helixate NexGen ustanovljena je u djece svih dobi. Podaci su dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih na 61 djetetu mlađem od 6 godina te neintervencijskih ispitivanja djece svih dobi.

Bolesnici s inhibitorima

U bolesnika je potrebno nadzirati stvaranje inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili se odgovarajućom dozom ne zaustavi krvarenje, potrebno je obaviti test da bi se utvrdila prisutnost inhibitora faktora VIII. Ako je prisutna razina inhibitora manja od 10 Bethesda jedinica (BU) po ml, dodatna primjena rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII mogla bi neutralizirati inhibitor te omogućiti nastavak klinički učinkovite terapije lijekom Helixate NexGen. No potrebne se doze u prisutnosti inhibitora razlikuju te ih je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom i nadzorom aktivnosti faktora VIII u plazmi. U bolesnika s titrom inhibitora većim od 10 BU ili s jakim anamnestičkim odgovorom potrebno je razmotriti mogućnost upotrebe lijeka (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-a) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Takvo liječenje može voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Helixate NexGen injicira se intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema stupnju tolerancije bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen može se infundirati kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je izračunati prema klirensu te željenoj razini faktora VIII.

Primjer: početna brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg i klirensa od 3 ml/h/kg iznosila bi 3 IU/h/kg ako se želi postići razina faktora VIII od 100%. Da biste izračunali brzinu izraženu u ml/h, brzinu infuzije izraženu u IU/h/kg pomnožite s tjelesnom težinom/koncentracija otopine (IU/ml).

Primjer izračuna brzine infuzije za kontinuiranu infuziju nakon početne bolus injekcije.

	Željena razina FVIII u plazmi	Brzina infuzije IU/h/kg	Brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Koncentracija otopine rFVIII 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

U slučajevima ubrzanog klirensa tijekom jačih krvarenja ili opsežnog oštećenja tkiva prilikom kirurških intervencija mogu biti potrebne veće brzine infuzije.

Nakon početnih 24 sata kontinuirane infuzije potrebno je svaki dan izračunavati klirens pomoću jednadžbe stacionarnog stanja s izmjerenom razinom faktora VIII te brzinom infuzije, i to sljedećom jednadžbom:

klirens = brzina infuzije/stvarna razina faktora VIII

Infuzijske vrećice tijekom kontinuirane infuzije potrebno je mijenjati svaka 24 sata.

Za uputu o pripremi za primjenu lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6 i u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa preosjetljivosti moguće su na lijek Helixate NexGen. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka te drugih ljudskih proteina osim faktora VIII (vidjeti dio 5.1).

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prestanu uzimati ovaj lijek i obrate se svom liječniku.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) faktora VIII poznata je komplikacija prilikom liječenja oboljelih od hemofilije A. Ti su inhibitori najčešće IgG imunoglobulini usmjereni na prokoagulacijsku aktivnost faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) na ml plazme primjenom izmijenjenog testa. Rizik razvoja inhibitora u korelaciji je, između ostalog, s izloženošću faktoru VIII i genetskim faktorima, a rizik je najveći tijekom prvih 20 dana izloženosti. Inhibitori se u rijetkim slučajevima mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Zabilježeni su slučajevi ponovnog razvoja inhibitora (niskog titra) nakon promjene terapije s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika u kojih je izloženost dulja od 100 dana i u kojih su se već razvijali inhibitori. Stoga, preporučuje se pomno pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon bilo koje promjene lijeka.

Općenito, svim bolesnicima liječenim lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pomno nadzirati razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim metodama praćenja i laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati odgovarajućom dozom, potrebno je provesti pretragu na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII ne mora biti učinkovita pa se moraju razmotriti druge terapijske mogućnosti. Liječenje takvih bolesnika moraju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kontinuirana infuzija

U kliničkom ispitivanju korištenja kontinuirane infuzije tijekom kirurških zahvata koristio se heparin za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu infuzije, kao što je praksa za sve dugotrajne venske infuzije.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici bez hemofilije kad se zgrušavanje krvi normalizira pomoću liječenja FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može staviti bolesnika najmanje u isti rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao i u populaciji osoba koje nemaju hemofiliju. Posljedično, bolesnici se moraju procijeniti i pratiti za kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka..

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka Helixate NexGen s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja lijeka Helixate NexGen na životinjama.

Trudnoća i dojenje

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena nisu dostupni podaci o primjeni lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja. Helixate NexGen stoga se u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Helixate NexGen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz lijekove s rekombinantnim faktorom VIII opaženi su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). Posebice se često mogu javiti reakcije povezane s kožom, dok se smatra da je napredovanje u tešku anafilaksiju (uključujući šok) rijetko.

Bolesnici s hemofilijom A mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor VIII. To se stanje može očitovati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i preporučeni izrazi).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko / nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PNB i MLB)*		Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PLB u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet)*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu infuzije		Febrilna reakcija povezana s infuzijom (pireksija)	
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti na koži (svrbež, urtikarija i osip)		Sustavne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, mučninu, promjene krvnog tlaka i omaglicu)	
Poremećaji živčanog sustava					Disgeuzija

PNB = prethodno neliječeni bolesnici

PLB = prethodno liječeni bolesnici

MLB = minimalno liječeni bolesnici

* vidjeti dio u nastavku

Opis izabranih nuspojava

Razvoj inhibitora

Razvoj inhibitora zabilježen je u prethodno neliječenih i liječenih bolesnika (PNB / PLB) (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, Helixate NexGen se upotrebljavao za liječenje krvarenja u 37 prethodno neliječenih bolesnika (PNB) te 23 minimalno liječena pedijatrijska bolesnika (MLB, definirani kao izloženi lijeku ≤ 4 dana) s rezidualnim FVIII C < 2 IU/dl. Inhibitori su se razvili unutar 20 dana izloženosti u 5 od 37 (14%) prethodno neliječenih bolesnika te u 4 od 23 (17%) minimalno liječena

pedijatrijska bolesnika koji su primali Helixate NexGen. Ukupno je 9 od 60 (15%) bolesnika razvilo inhibitore. Jedan bolesnik je bio izgubljen iz praćenja, a jedan je razvio nizak titar inhibitora tijekom praćenja nakon ispitivanja.

U jednom opservacijskom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora u prethodno neliječeni bolesnika s teškom hemofilijom A bila je 64/183 (37,7%) uz Helixate NexGen (praćeni do 75 dana izloženosti).

U kliničkim ispitivanjima 73 prethodno liječena bolesnika (PLB, definirani kao oni s ≥ 100 dana izloženosti) praćeni tijekom 4 godine nije zabilježena pojava *de-novo* inhibitora.

U opsežnim opservacijskim ispitivanjima lijeka Helixate NexGen nakon registracije koja su obuhvaćala više od 1000 bolesnika zabilježeni su sljedeći rezultati: u manje od 0,2% prethodno liječenih bolesnika razvili su se *de-novo* inhibitori.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava, osim stvaranja inhibitora, u djece biti iste kao i u svim populacijskim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni na bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Farmakodinamički učinci

Određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uobičajena je metoda *in vitro* određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. U oboljelih od hemofilije APTV je uvijek produljen. Stupanj i vrijeme normalizacije APTV-a zabilježeni nakon primjene lijeka Helixate NexGen slični su vrijednostima postignutima primjenom faktora VIII dobivenog iz plazme.

Kontinuirana infuzija

Kliničko ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s hemofilijom A u kojih se radi veliki kirurški zahvat pokazalo je da se Helixate NexGen može koristiti za kontinuiranu infuziju kod operacije (prije, tijekom i poslije operacije). U tom se ispitivanju heparin koristio za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu davanja infuzije, kao i kod svake druge dugotrajne intravenske infuzije.

Preosjetljivost

Ni u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije zabilježen klinički relevantni titar protutijela na proteine miša i proteine hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima. No u nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost nastanka alergijskih reakcija na sastojke, npr. proteine miša i hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izazivanje imunološke tolerancije (ITI)

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na FVIII. Retrospektivno ispitivanje provelo se u 40 bolesnika, a 39 bolesnika bilo je uključeno u prospektivno kliničko ispitivanje na inicijativu ispitivača. Podaci pokazuju da se Helixate NexGen primjenjivao za izazivanje imunološke tolerancije. U bolesnika u kojih se postigla imunološka tolerancija, krvarenja su se ponovno mogla spriječiti ili kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, a bolesnici su mogli nastaviti s profilaktičkim liječenjem kao terapijom održavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza svih oporavaka *in vivo* zabilježenih u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Helixate NexGen dolazi do srednje vrijednosti porasta razine faktora od 2% po IU/kg tjelesne mase. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz humane plazme.

Distribucija i eliminacija

Vršna vrijednost aktivnosti faktora VIII nakon primjene lijeka Helixate NexGen opada tijekom njegove dvofazne razgradnje, a prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 15 sati. Slični su rezultati dobiveni i za faktor VIII dobiven iz plazme, čiji prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 13 sati. Dodatni su farmakokinetički parametri lijeka Helixate NexGen prilikom ubrizgavanja bolusa sljedeći: prosječno vrijeme zadržavanja [MRT (0-48)] od oko 22 sata te klirens od oko 160 ml/h. Srednji ishodni klirens 14 odraslih bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima uz kontinuiranu infuziju iznosio je 188 ml/h, što odgovara 3,0 ml/h/kg (raspon od 1,6 do 4,6 ml/h/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Čak i pri primjeni višestruko veće doze lijeka Helixate NexGen od preporučene kliničke doze (koja je povezana s tjelesnom težinom) u laboratorijskih se životinja (miša, štakora, kunića i psa) nisu očitovali nikakvi akutni ni subakutni toksični učinci.

Ispitivanja oktokoga alfa u kojima bi se primjena lijeka ponavljala, kao što su ispitivanja reproduktivne toksičnosti, kronične toksičnosti i karcinogenosti, nisu provedena zbog razvoja imunološke reakcije na heterologne bjelancevine u svih sisavaca osim ljudi.

Nisu provedena ni ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Helixate NexGen budući da za lijek koji mu je prethodio nije uočen mutageni potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glicin

natrijev klorid

kalcijski klorid

histidin

polisorbat 80

saharoza

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Smiju se koristiti samo kompleti za primjenu koji se isporučuju uz lijek jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII u unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon pripreme za primjenu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Međutim, tijekom ispitivanja *in vitro*, pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni traje 24 sata na temperaturi od 30 °C u PVC vrećicama za kontinuiranu infuziju. U ispitivanjima *in vitro* pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka nakon pripreme za primjenu traje 3 sata.

Nakon pripreme za primjenu ne držati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se drži u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u ograničenom periodu od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog perioda od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja lijeka nakon pripreme za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Helixate NexGen sadrži sljedeće:

- jednu bočicu s praškom (10-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom od halogenobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- jednu bočicu s otapalom (60-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom klorobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- dodatno pakovanje koje sadrži sljedeće:
 - 1 uređaj za prijenos s filtrom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set za venepunkciju
 - 1 jednokratnu 5-mililitarsku štrcaljku
 - 2 tupfera natopljena alkoholom za jednokratnu primjenu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u Uputi o lijeku koja se isporučuje uz Helixate NexGen.

Prašak Helixate NexGen smije se pripremati samo otapalom (5,0 ml vode za injekcije) priloženim u sterilnom uređaju za prijenos s filtrom Mix2Vial. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je neki proizvod u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Polagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Helixate NexGen nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon pripreme za primjenu navlači u sterilnu jednokratnu štrcaljku kroz uređaj za prijenos s filtrom Mix2Vial (oba se pribora isporučuju uz lijek). Helixate NexGen treba pripremiti i primijeniti pomoću pribora priloženog u pakiranju.

Pripremljeni lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorištena otopina se mora baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2000.
Datum posljednje obnove: 6. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Svaka bočica sadrži nominalnu količinu od 3000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Ljudski koagulacijski faktor VIII proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK) u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka koje sadrže gen ljudskog faktora VIII.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml lijeka Helixate NexGen 3000 IU nakon pripreme za primjenu sadrži približno 600 IU (3000 IU / 5,0 ml) ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) se određuje pomoću jednofaznih testova zgrušavanja prema Mega standardu Američke uprave za hranu i lijekove (FDA), kalibriranom prema standardu Svjetske zdravstvene organizacije u međunarodnim jedinicama (IU).

Specifična je aktivnost lijeka Helixate NexGen približno 4000 IU/mg proteina.

Otapalo: voda za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić.

Otapalo: voda za injekciju, bistra, bezbojna otopina.

Pripremljeni lijek je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te stoga nije indiciran za von Willebrandovu bolest.

Ovaj lijek je indiciran za odrasle, adolescente i djecu bilo koje dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost

faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje pri krvarenju

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se sljedećim formulama:

I. Potreban broj IU = tjelesna težina (kg) × željeni porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) × 0,5

II. Očekivani porast faktora VIII (% od normalne vrijednosti) = $\frac{2 \times \text{primijenjeni broj IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Doza, učestalost primjene i trajanje nadomjesnog liječenja moraju se odrediti zasebno za svakog bolesnika prema njegovim/njenim potrebama (tjelesna težina, ozbiljnost hemostatskog poremećaja, mjesto i jačina krvarenja, prisutnost inhibitora i željena razina faktora VIII).

U tablici u nastavku navedene su smjernice za minimalne razine faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih događaja s krvarenjem ili rizikom krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom navedenog razdoblja:

Jačina krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost primjene (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i tegoba.
Krvarenja opasna po život (kao što je intrakranijalno krvarenje, krvarenje u grlu, jako abdominalno krvarenje)	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
Kirurški zahvat		
<i>Manji</i> uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	a) Infuzijama u obliku bolusa Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl). b) Kontinuiranom infuzijom Povećati aktivnost faktora VIII prije operacije početnom infuzijom u obliku bolusa, a zatim odmah nastaviti s kontinuiranom infuzijom (u IU/kg/h) tijekom najmanje 7 dana uz prilagodbu prema dnevnoj dozvoljenoj dozi za bolesnika i željenoj razini faktora VIII.

Količinu i učestalost primjene uvijek je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkom učinkovitošću za svaki pojedinačni slučaj. U nekim okolnostima može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih, a pogotovo prilikom početne doze.

Tijekom liječenja preporučuje se na odgovarajući način odrediti razinu faktora VIII i te podatke koristiti kao smjernice za količinu i učestalost ponavljanja infuzija. Točno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) nužno je pogotovo u slučaju opsežnih kirurških zahvata. Bolesnici se mogu razlikovati u odgovoru na faktor VIII, ispoljavajući različita poluvremena i povrate.

Kontinuirana infuzija

Za izračun početne brzine infuzije klirens se može postići izradom preoperativne krivulje opadanja ili započeti s prosječnom populacijskom vrijednošću (3,0 – 3,5 ml/h/kg), a zatim je prilagođavati.

Brzina infuzije (u IU/kg/h) = klirens (u ml/h/kg) × željena razina faktora VIII (u IU/ml)

Klinička i *in vitro* stabilnost prilikom kontinuirane infuzije dokazana je korištenjem prijenosnih pumpi s PVC spremnikom. Helixate NexGen kao pomoćnu tvar sadrži malu količinu polisorbata 80, za koji je poznato da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materijala. To je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene su doze 20 do 40 IU lijeka Helixate NexGen po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmak između doza ili veće doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helixate NexGen ustanovljena je u djece svih dobi. Podaci su dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih na 61 djetetu mlađem od 6 godina te neintervencijskih ispitivanja djece svih dobi.

Bolesnici s inhibitorima

U bolesnika je potrebno nadzirati stvaranje inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili se odgovarajućom dozom ne zaustavi krvarenje, potrebno je obaviti test da bi se utvrdila prisutnost inhibitora faktora VIII. Ako je prisutna razina inhibitora manja od 10 Bethesda jedinica (BU) po ml, dodatna primjena rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII mogla bi neutralizirati inhibitor te omogućiti nastavak klinički učinkovite terapije lijekom Helixate NexGen. No potrebne se doze u prisutnosti inhibitora razlikuju te ih je potrebno prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom i nadzorom aktivnosti faktora VIII u plazmi. U bolesnika s titrom inhibitora većim od 10 BU ili s jakim anamnestičkim odgovorom potrebno je razmotriti mogućnost upotrebe lijeka (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-a) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VII (rFVIIa). Takvo liječenje može voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Helixate NexGen injicira se intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema stupnju tolerancije bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen može se infundirati kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je izračunati prema klirensu te željenoj razini faktora VIII.

Primjer: početna brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg i klirensa od 3 ml/h/kg iznosila bi 3 IU/h/kg ako se želi postići razina faktora VIII od 100%. Da biste izračunali brzinu izraženu u ml/h, brzinu infuzije izraženu u IU/h/kg pomnožite s tjelesnom težinom/koncentracija otopine (IU/ml).

Primjer izračuna brzine infuzije za kontinuiranu infuziju nakon početne bolus injekcije.

	Željena razina FVIII u plazmi	Brzina infuzije IU/h/kg	Brzina infuzije za bolesnika težine 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Koncentracija otopine rFVIII 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

U slučajevima ubrzanog klirensa tijekom jačih krvarenja ili opsežnog oštećenja tkiva prilikom kirurških intervencija mogu biti potrebne veće brzine infuzije.

Nakon početnih 24 sata kontinuirane infuzije potrebno je svaki dan izračunavati klirens pomoću jednadžbe stacionarnog stanja s izmjerenom razinom faktora VIII te brzinom infuzije, i to sljedećom jednadžbom:

klirens = brzina infuzije/stvarna razina faktora VIII

Infuzijske vrećice tijekom kontinuirane infuzije potrebno je mijenjati svaka 24 sata.

Za uputu o pripremi za primjenu lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6 i u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa preosjetljivosti moguće su na lijek Helixate NexGen. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka te drugih ljudskih proteina osim faktora VIII (vidjeti dio 5.1).

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prestanu uzimati ovaj lijek i obrate se svom liječniku.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, mučninu, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) faktora VIII poznata je komplikacija prilikom liječenja oboljelih od hemofilije A. Ti su inhibitori najčešće IgG imunoglobulini usmjereni na prokoagulacijsku aktivnost faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) na ml plazme primjenom izmijenjenog testa. Rizik razvoja inhibitora u korelaciji je, između ostalog, s izloženošću faktoru VIII i genetskim faktorima, a rizik je najveći tijekom prvih 20 dana izloženosti. Inhibitori se u rijetkim slučajevima mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Zabilježeni su slučajevi ponovnog razvoja inhibitora (niskog titra) nakon promjene terapije s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika u kojih je izloženost dulja od 100 dana i u kojih su se već razvijali inhibitori. Stoga, preporučuje se pomno pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon bilo koje promjene lijeka.

Općenito, svim bolesnicima liječenim lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pomno nadzirati razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim metodama praćenja i laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati odgovarajućom dozom, potrebno je provesti pretragu na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII ne mora biti učinkovita pa se moraju razmotriti druge terapijske mogućnosti. Liječenje takvih bolesnika moraju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kontinuirana infuzija

U kliničkom ispitivanju korištenja kontinuirane infuzije tijekom kirurških zahvata koristio se heparin za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu infuzije, kao što je praksa za sve dugotrajne venske infuzije.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kardiovaskularni događaji

Bolesnici s hemofilijom i kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili bolestima mogu imati isti rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja kao i bolesnici bez hemofilije kad se zgrušavanje krvi normalizira pomoću liječenja FVIII. Povišenje razine FVIII nakon primjene, posebice s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, može staviti bolesnika najmanje u isti rizik za začepljenje krvne žile ili infarkt miokarda kao i u populaciji osoba koje nemaju hemofiliju. Posljedično, bolesnici se moraju procijeniti i pratiti za kardiološke faktore rizika.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Dokumentiranje

Snažno se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Helixate NexGen zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka..

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijeka Helixate NexGen s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja lijeka Helixate NexGen na životinjama.

Trudnoća i dojenje

Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena nisu dostupni podaci o primjeni lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja. Helixate NexGen stoga se u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Helixate NexGen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz lijekove s rekombinantnim faktorom VIII opaženi su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). Posebice se često mogu javiti reakcije povezane s kožom, dok se smatra da je napredovanje u tešku anafilaksiju (uključujući šok) rijetko.

Bolesnici s hemofilijom A mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor VIII. To se stanje može očitovati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i preporučeni izrazi).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko / nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PNB i MLB)*		Razvoj inhibitora faktora VIII (zabilježen u PLB u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet)*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu infuzije		Febrilna reakcija povezana s infuzijom (pireksija)	
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti na koži (svrbež, urtikarija i osip)		Sustavne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, mučninu, promjene krvnog tlaka i omaglicu)	
Poremećaji živčanog sustava					Disgeuzija

PNB = prethodno neliječeni bolesnici

PLB = prethodno liječeni bolesnici

MLB = minimalno liječeni bolesnici

* vidjeti dio u nastavku

Opis izabranih nuspojava

Razvoj inhibitora

Razvoj inhibitora zabilježen je u prethodno neliječenih i liječenih bolesnika (PNB / PLB) (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, Helixate NexGen se upotrebljavao za liječenje krvarenja u 37 prethodno neliječenih bolesnika (PNB) te 23 minimalno liječena pedijatrijska bolesnika (MLB, definirani kao izloženi lijeku ≤ 4 dana) s rezidualnim FVIII C < 2 IU/dl. Inhibitori su se razvili unutar 20 dana izloženosti u 5 od 37 (14%) prethodno neliječenih bolesnika te u 4 od 23 (17%) minimalno liječena

pedijatrijska bolesnika koji su primali Helixate NexGen. Ukupno je 9 od 60 (15%) bolesnika razvilo inhibitore. Jedan bolesnik je bio izgubljen iz praćenja, a jedan je razvio nizak titar inhibitora tijekom praćenja nakon ispitivanja.

U jednom opservacijskom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora u prethodno neliječeni bolesnika s teškom hemofilijom A bila je 64/183 (37,7%) uz Helixate NexGen (praćeni do 75 dana izloženosti).

U kliničkim ispitivanjima 73 prethodno liječena bolesnika (PLB, definirani kao oni s ≥ 100 dana izloženosti) praćeni tijekom 4 godine nije zabilježena pojava *de-novo* inhibitora.

U opsežnim opservacijskim ispitivanjima lijeka Helixate NexGen nakon registracije koja su obuhvaćala više od 1000 bolesnika zabilježeni su sljedeći rezultati: u manje od 0,2% prethodno liječenih bolesnika razvili su se *de-novo* inhibitori.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava, osim stvaranja inhibitora, u djece biti iste kao i u svim populacijskim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka B02BD02.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni na bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Farmakodinamički učinci

Određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uobičajena je metoda *in vitro* određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. U oboljelih od hemofilije APTV je uvijek produljen. Stupanj i vrijeme normalizacije APTV-a zabilježeni nakon primjene lijeka Helixate NexGen slični su vrijednostima postignutima primjenom faktora VIII dobivenog iz plazme.

Kontinuirana infuzija

Kliničko ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s hemofilijom A u kojih se radi veliki kirurški zahvat pokazalo je da se Helixate NexGen može koristiti za kontinuiranu infuziju kod operacije (prije, tijekom i poslije operacije). U tom se ispitivanju heparin koristio za sprječavanje tromboflebitisa na mjestu davanja infuzije, kao i kod svake druge dugotrajne intravenske infuzije.

Preosjetljivost

Ni u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije zabilježen klinički relevantni titar protutijela na proteine miša i proteine hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima. No u nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost nastanka alergijskih reakcija na sastojke, npr. proteine miša i hrčka koji su u lijeku prisutni u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izazivanje imunološke tolerancije (ITI)

Podaci o izazivanju imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore na FVIII. Retrospektivno ispitivanje provelo se u 40 bolesnika, a 39 bolesnika bilo je uključeno u prospektivno kliničko ispitivanje na inicijativu ispitivača. Podaci pokazuju da se Helixate NexGen primjenjivao za izazivanje imunološke tolerancije. U bolesnika u kojih se postigla imunološka tolerancija, krvarenja su se ponovno mogla spriječiti ili kontrolirati pomoću lijeka Helixate NexGen, a bolesnici su mogli nastaviti s profilaktičkim liječenjem kao terapijom održavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza svih oporavaka *in vivo* zabilježenih u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Helixate NexGen dolazi do srednje vrijednosti porasta razine faktora od 2% po IU/kg tjelesne mase. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz humane plazme.

Distribucija i eliminacija

Vršna vrijednost aktivnosti faktora VIII nakon primjene lijeka Helixate NexGen opada tijekom njegove dvofazne razgradnje, a prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 15 sati. Slični su rezultati dobiveni i za faktor VIII dobiven iz plazme, čiji prosječni terminalni poluvijek iznosi oko 13 sati. Dodatni su farmakokinetički parametri lijeka Helixate NexGen prilikom ubrizgavanja bolusa sljedeći: prosječno vrijeme zadržavanja [MRT (0-48)] od oko 22 sata te klirens od oko 160 ml/h. Srednji ishodni klirens 14 odraslih bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima uz kontinuiranu infuziju iznosio je 188 ml/h, što odgovara 3,0 ml/h/kg (raspon od 1,6 do 4,6 ml/h/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Čak i pri primjeni višestruko veće doze lijeka Helixate NexGen od preporučene kliničke doze (koja je povezana s tjelesnom težinom) u laboratorijskih se životinja (miša, štakora, kunića i psa) nisu očitovali nikakvi akutni ni subakutni toksični učinci.

Ispitivanja oktokoga alfa u kojima bi se primjena lijeka ponavljala, kao što su ispitivanja reproduktivne toksičnosti, kronične toksičnosti i karcinogenosti, nisu provedena zbog razvoja imunološke reakcije na heterologne bjelančevine u svih sisavaca osim ljudi.

Nisu provedena ni ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Helixate NexGen budući da za lijek koji mu je prethodio nije uočen mutageni potencijal u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

glicin

natrijev klorid

kalcijski klorid

histidin

polisorbat 80

saharoza

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Smiju se koristiti samo kompleti za primjenu koji se isporučuju uz lijek jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII u unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon pripreme za primjenu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Međutim, tijekom ispitivanja *in vitro*, pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni traje 24 sata na temperaturi od 30 °C u PVC vrećicama za kontinuiranu infuziju. U ispitivanjima *in vitro* pokazano je da kemijska i fizička stabilnost lijeka nakon pripreme za primjenu traje 3 sata.

Nakon pripreme za primjenu ne držati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se drži u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u ograničenom periodu od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog perioda od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja lijeka nakon pripreme za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Pakiranje lijeka Helixate NexGen sadrži sljedeće:

- jednu bočicu s praškom (10-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom od halogenobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- jednu bočicu s otapalom (60-mililitarska bočica od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim gumenim čepom klorobutira bez lateksa i aluminijskim prstenom)
- dodatno pakovanje koje sadrži sljedeće:
 - 1 uređaj za prijenos s filtrom 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 set za venepunkciju
 - 1 jednokratnu 5-mililitarsku štrcaljku
 - 2 tupfera natopljena alkoholom za jednokratnu primjenu

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u Uputi o lijeku koja se isporučuje uz Helixate NexGen.

Prašak Helixate NexGen smije se pripremati samo otapalom (5,0 ml vode za injekcije) priloženim u sterilnom uređaju za prijenos s filtrom Mix2Vial. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je neki proizvod u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti. Polagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Helixate NexGen nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon pripreme za primjenu navlači u sterilnu jednokratnu štrcaljku kroz uređaj za prijenos s filtrom Mix2Vial (oba se pribora isporučuju uz lijek). Helixate NexGen treba pripremiti i primijeniti pomoću pribora priloženog u pakiranju.

Pripremljeni lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorištena otopina se mora baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. kolovoza 2000.
Datum posljednje obnove: 6. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bayer Corporation (nositelj licence)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjen RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Helixate NexGen 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica: 250 IU oktokoga alfa (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu, primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi):
Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu nemojte držati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Helixate NexGen 250

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Helixate NexGen 250 IU prašak za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

250 IU oktokoga alfa (100 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upute za pripremu za primjenu lijeka Helixate NexGen pročitajte u uputi o lijeku. Iskoristite cjelokupni sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica: 500 IU oktokoga alfa (200 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu, primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu nemojte držati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Helixate NexGen 500

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Helixate NexGen 500 IU prašak za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

500 IU oktokoga alfa (200 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upute za pripremu za primjenu lijeka Helixate NexGen pročitajte u uputi o lijeku. Iskoristite cjelokupni sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica: 1000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu, primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi):
Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu nemojte držati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Helixate NexGen 1000

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Helixate NexGen 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upute za pripremu za primjenu lijeka Helixate NexGen pročitajte u uputi o lijeku. Iskoristite cjelokupni sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica: 2000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 bočica s 5,0 ml vode za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu, primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi):
Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu nemojte držati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Helixate NexGen 2000

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Helixate NexGen 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2000 IU oktokoga alfa (400 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S 5,0 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upute za pripremu za primjenu lijeka Helixate NexGen pročitajte u uputi o lijeku. Iskoristite cjelokupni sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5,0 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica: 3000 IU oktokoga alfa (600 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 bočica s 5,0 ml vode za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu, primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi):
Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti. Lijek se nakon pripreme za primjenu mora primijeniti u roku od 3 sata. Nakon pripreme za primjenu nemojte držati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/00/144/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Helixate NexGen 3000

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Helixate NexGen 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Primjena u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3000 IU oktokoga alfa (600 IU/ml nakon pripreme za primjenu).

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S 5,0 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upute za pripremu za primjenu lijeka Helixate NexGen pročitajte u uputi o lijeku. Iskoristite cjelokupni sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5,0 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Helixate NexGen 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Helixate NexGen 250 IU i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 250 IU
3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 250 IU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Helixate NexGen 250 IU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Helixate NexGen 250 IU i za što se koristi

Helixate NexGen 250 IU kao djelatnu tvar sadrži ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te se stoga ne koristi za von Willebrandovu bolest.

Bočica sadrži suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić, kao i vodu za injekciju koja služi za pripremu za primjenu sadržaja bočice.

Bočica s praškom sadrži 250 IU (međunarodnih jedinica) oktokoga alfa. Svaka bočica nakon pripreme vodom za injekciju sadrži 100 IU/ml oktokoga alfa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 250 IU

Nemojte primjenjivati Helixate NexGen 250 IU

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2*)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako niste sigurni u navedeno, posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Helixate NexGen 250 IU.

Budite posebno oprezni s lijekom Helixate NexGen 250 IU

- Ako osjetite stezanje u prsima, omaglicu, mučninu ili nesvjesticu ili pak omaglicu prilikom ustajanja jer to mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (takozvane

anafilaktičke reakcije) na ovaj lijek. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- Liječnik može obaviti pretrage da bi bili sigurni da se s trenutnom dozom ovog lijeka postižu odgovarajuće razine faktora VIII.
- Ako se uobičajenom dozom ovog lijeka ne zaustavlja krvarenje, odmah se obratite liječniku. Moguće je da je došlo do razvoja inhibitora faktora VIII te će liječnik obaviti pretrage kako bi to potvrdio. Inhibitori faktora VIII su protutijela u krvi koja blokiraju faktor VIII koji uzimate te smanjuju njegovu učinkovitost u sprječavanju i zaustavljanju krvarenja.
- Ako ste prethodno već razvili inhibitor faktora VIII te počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor vrati.
- Ako su Vam rekli da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
- Ako Vam je zbog primjene lijeka Helixate NexGen potrebno postaviti centralni venski kateter, Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i Helixate NexGen 250 IU

Nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Svejedno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu dostupni podaci o uzimanju lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja, kao niti iskustvo u pogledu plodnosti. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Helixate NexGen 250 IU sadrži natrij

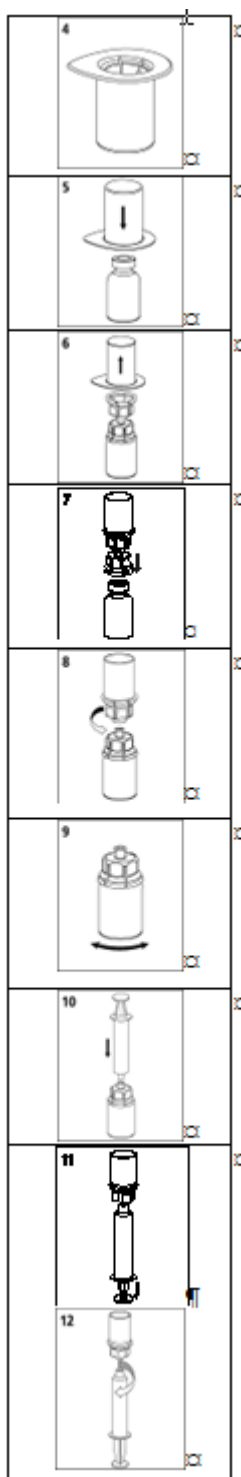
Lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 250 IU

- Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
- Ovaj lijek namijenjen je isključivo za primjenu u venu te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.
- Tijekom pripreme i primjene moraju se koristiti aseptični uvjeti (što znači da okruženje mora biti čisto i bez mikroorganizma). Za pripremu i primjenu koristite samo medicinske proizvode koji su priloženi u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.
- Pripremljeni lijek prije primjene morate filtrirati kako biste uklonili moguće čestice iz otopine. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

- Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne. Strogo se pridržavajte uputa liječnika te se uputama u nastavku poslužite kao smjernicama:

Priprema i primjena



1. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.
2. Obje neotvorene bočice ugrijte rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).
3. Prije otvaranja pakovanja s uređajem Mix2Vial uklonite zatvarače lijeka i otapala te čepove obradite aseptičkom otopinom i osušite.
4. Uklonite zatvarač s pakovanja uređaja Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja!
5. Postavite bočicu otapala na ravnu i čistu površinu te je čvrsto držite. Primite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem te šiljak plavog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice otapala.
6. Oprezno uklonite blister pakiranje s kompleta uređaja Mix2Vial držeći ga za obod i povlačeći **okomito** prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i komplet uređaja Mix2Vial.
7. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom i priključenim kompletom uređaja Mix2Vial te šiljak prozirnog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.
8. Jednom rukom primite komplet uređaja Mix2Vial za onu stranu na kojoj je lijek, a drugom za stranu na kojoj je otapalo te oprežno odvijte komplet u dva komada. Bacite bočicu s otapalom zajedno s plavim adapterom uređaja Mix2Vial.
9. Polako okrećite bočicu s lijekom i prozirnim adapterom dok se sadržaj potpuno ne rastopi. Ne tresite. Prije primjene vizualno provjerite na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne.
10. Uvucite zraku u praznu sterilnu štrcaljku. Bočicu s lijekom držite uspravno te priključite štrcaljku na priključak "luer" uređaja Mix2Vial. Ubrizgajte zrak u bočicu s lijekom.
11. Klip štrcaljke držite potisnutim, a zatim preokrenite sustav te povucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa.
12. Kada je otopina prenesena u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (s klipom okrenutim prema dolje) te odvojite prozirni adapter uređaja Mix2Vial od štrcaljke. Držite štrcaljku uspravno te potiskujete klip dok se iz štrcaljke ne izbací sav zrak.
13. Postavite povesku.
14. Odredite mjesto injiciranja i pripremite ga antiseptički.
15. Probijte stijenku vene te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.
16. Pustite da krv poteče u otvoreni kraj kompleta za venepunkciju te priključite štrcaljku s otopinom. Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.
17. Uklonite remen za stezanje.
18. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz nekoliko minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzina injiciranja određuje se prema tome koju brzinu bolesnik može podnijeti, ali ne smije biti veća od 2 ml/min.
19. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, uzmite novu štrcaljku s lijekom razrijeđenim prema gore navedenom postupku.

20. Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Otprilike 2 minute na ispruženoj ruci čvrsto držite rupčić na mjestu injiciranja. Na kraju lagano stisnite ranu previjanjem.

Liječenje kad se javi krvarenje

Količina i učestalost uzimanja lijeka Helixate NexGen 250 IU ovise o brojnim čimbenicima kao što su tjelesna težina, stupanj hemofilije, mjesto i težina krvarenja, prisutnost inhibitora, visina titra inhibitora te potrebna razina faktora VIII.

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Količinu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek mora odrediti prema potrebama pojedinačnog bolesnika. U određenim okolnostima, pogotovo za početnu dozu, može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih.

Prevenција krvarenja

Ako Helixate NexGen uzimate za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine svaka 2 do 3 dana. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Potrebno je povremeno provođenje laboratorijskih testova na plazmi kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije nužno je osobito u slučaju opsežnih kirurških zahvata.

U slučaju neuspješnog zaustavljanja krvarenja

Ako razina faktora VIII u plazmi ne dosegne očekivane vrijednosti ili se naizgled odgovarajućom dozom ne uspije zaustaviti krvarenje, postoji mogućnost da su se razvili inhibitori faktora VIII. To mora provjeriti liječnik s iskustvom.

Ako imate osjećaj da je učinak ovog lijeka prejak ili preslab, obratite se liječniku.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za zaustavljanje krvarenja biti potrebna veća količina ovog lijeka. Ako se krvarenje ne zaustavi ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati dodatni lijek – koncentrat faktora VIIa ili (aktivirani) koncentrat protrombinskog kompleksa.

Ovakvo liječenje moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju oboljelih od hemofilije A. Dodatne informacije zatražite od svojeg liječnika.

Dozu ovog lijeka koju uzimate nemojte povećavati bez dogovora s liječnikom.

Brzina primjene

Ovaj se lijek treba injicirati intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema brzini koju bolesnik može podnijeti (maksimalna je brzina injiciranja 2 ml/min).

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći potrebnu učestalost i vremenske razmake primjene ovog lijeka.

Nadomjesno liječenje lijekom Helixate NexGen najčešće traje tijekom cijelog života.

Ako primijenite više lijeka Helixate NexGen 250 IU nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

Ako uzmete više lijeka Helixate NexGen 250 IU nego što ste trebali, obavijestite svojeg liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Helixate NexGen 250 IU

- Odmah uzmite sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.

- **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Helixate NexGen 250 IU

Nemojte prestati uzimati Helixate NexGen bez savjetovanja s liječnikom.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se svaki put kad primijenite Helixate NexGen zabilježe naziv i broj serije lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **reakcije preosjetljivosti** ili anafilaktički šok (rijetka nuspojava).

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije injekciju/infuziju je potrebno **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Ukupni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često:

mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno neliječenih bolesnika

Često:

mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika

- osip/osip praćen svrbežom
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)

Manje često:

mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno liječenih bolesnika

Rijetko:

mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika

- reakcije preosjetljivosti, uključujući jaku iznenadnu alergijsku reakciju (koja može uključivati koprivnjaču, mučninu, urtikariju, angioedem, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, letargiju, piskanje pri disanju ili otežano disanje, nemir, ubrzani otkucaji srca, trnce ili anafilaktički šok, npr. stezanje u prsima/osjećaj opće slabosti, omaglica i mučnina te blago sniženi krvni tlak zbog kojeg je moguća omaglica prilikom ustajanja)
- vrućica

Nepoznato:

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)

Ako tijekom ubrizgavanja/infuzije primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- stezanje u prsima/ osjećaj opće slabosti
- omaglicu
- blagu hipotenziju (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučninu

to mogu biti prvi znakovi preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija.

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije ubrizgavanje/infuziju potrebno je **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Protutijela (inhibitori)

Stvaranje neutralizirajućih antitijela za faktor VIII (inhibitora) poznata je komplikacija prilikom terapije za oboljele od hemofilije A. Liječnik može obavljati pretrage radi praćenja razvoja inhibitora.

Tijekom kliničkih ispitivanja ni u jednog bolesnika nije zabilježen klinički značajan titar protutijela na bjelančevine miša i bjelančevine hrčka koje su u pripravku prisutne u tragovima. U nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost alergijskih reakcija na tvari prisutne u lijeku, npr. bjelančevine miša i hrčka koje su prisutne u tragovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Helixate NexGen 250 IU

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Unutar roka valjanosti navedenog na naljepnici i kad se drži u vanjskom pakiranju, ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci. Rok valjanosti ovog lijeka u tom slučaju ističe nakon 12-mjesečnog razdoblja ili datuma isteka roka valjanosti na bočici, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** držati u hladnjaku. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata. Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina mutna.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Helixate NexGen 250 IU sadrži

Prašak

Djelatna je tvar ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne su tvari glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80 i saharoza (*pogledajte kraj dijela 2*).

Otapalo

Voda za injekcije, sterilizirana.

Kako Helixate NexGen 250 IU izgleda i sadržaj pakiranja

Helixate NexGen sastoji se od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Svako pakiranje lijeka Helixate NexGen 250 IU sadrži medicinske proizvode za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Helixate NexGen 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Helixate NexGen 500 IU i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 500 IU
3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 500 IU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Helixate NexGen 500 IU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Helixate NexGen 500 IU i za što se koristi

Helixate NexGen 500 IU kao djelatnu tvar sadrži ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te se stoga ne koristi za von Willebrandovu bolest.

Bočica sadrži suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić, kao i vodu za injekciju koja služi za pripremu za primjenu sadržaja bočice.

Bočica s praškom sadrži 500 IU (međunarodnih jedinica) oktokoga alfa. Svaka bočica nakon pripreme vodom za injekciju sadrži 200 IU/ml oktokoga alfa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 500 IU

Nemojte primjenjivati Helixate NexGen 500 IU

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2*)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako niste sigurni u navedeno, posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Helixate NexGen 500 IU.

Budite posebno oprezni s lijekom Helixate NexGen 500 IU

- Ako osjetite stezanje u prsima, omaglicu, mučninu ili nesvjesticu ili pak omaglicu prilikom ustajanja jer to mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (takozvane

anafilaktičke reakcije) na ovaj lijek. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- Liječnik može obaviti pretrage da bi bili sigurni da se s trenutnom dozom ovog lijeka postižu odgovarajuće razine faktora VIII.
- Ako se uobičajenom dozom ovog lijeka ne zaustavlja krvarenje, odmah se obratite liječniku. Moguće je da je došlo do razvoja inhibitora faktora VIII te će liječnik obaviti pretrage kako bi to potvrdio. Inhibitori faktora VIII su protutijela u krvi koja blokiraju faktor VIII koji uzimate te smanjuju njegovu učinkovitost u sprječavanju i zaustavljanju krvarenja.
- Ako ste prethodno već razvili inhibitor faktora VIII te počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor vrati.
- Ako su Vam rekli da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
- Ako Vam je zbog primjene lijeka Helixate NexGen potrebno postaviti centralni venski kateter, Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i Helixate NexGen 500 IU

Nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Svejedno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu dostupni podaci o uzimanju lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja, kao niti iskustvo u pogledu plodnosti. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Helixate NexGen 500 IU sadrži natrij

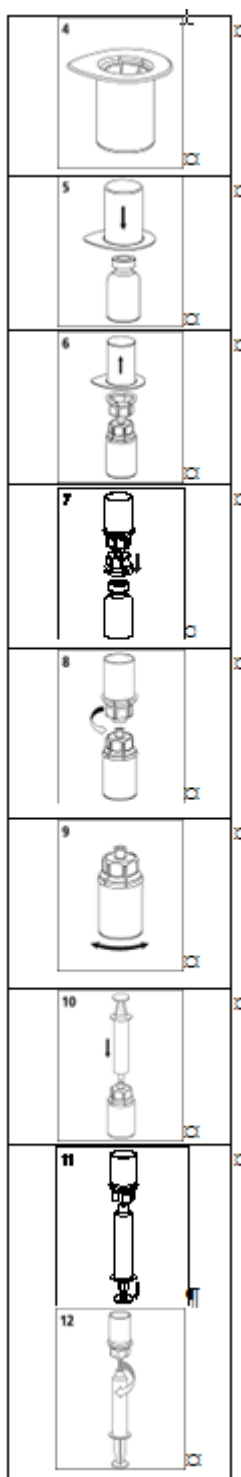
Lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 500 IU

- Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
- Ovaj lijek namijenjen je isključivo za primjenu u venu te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.
- Tijekom pripreme i primjene moraju se koristiti aseptični uvjeti (što znači da okruženje mora biti čisto i bez mikroorganizama). Za pripremu i primjenu koristite samo medicinske proizvode koji su priloženi u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.
- Pripremljeni lijek prije primjene morate filtrirati kako biste uklonili moguće čestice iz otopine. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

- Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne. Strogo se pridržavajte uputa liječnika te se uputama u nastavku poslužite kao smjernicama:

Priprema i primjena



1. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.
2. Obje neotvorene bočice ugrijte rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).
3. Prije otvaranja pakovanja s uređajem Mix2Vial uklonite zatvarače lijeka i otapala te čepove obradite aseptičkom otopinom i osušite.
4. Uklonite zatvarač s pakovanja uređaja Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja!
5. Postavite bočicu otapala na ravnu i čistu površinu te je čvrsto držite. Primite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem te šiljak plavog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice otapala.
6. Oprezno uklonite blister pakiranje s kompleta uređaja Mix2Vial držeći ga za obod i povlačeći **okomito** prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i komplet uređaja Mix2Vial.
7. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom i priključenim kompletom uređaja Mix2Vial te šiljak prozirnog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.
8. Jednom rukom primite komplet uređaja Mix2Vial za onu stranu na kojoj je lijek, a drugom za stranu na kojoj je otapalo te oprežno odvijte komplet u dva komada. Bacite bočicu s otapalom zajedno s plavim adapterom uređaja Mix2Vial.
9. Polako okrećite bočicu s lijekom i prozirnim adapterom dok se sadržaj potpuno ne rastopi. Ne tresite. Prije primjene vizualno provjerite na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne.
10. Uvucite zraku u praznu sterilnu štrcaljku. Bočicu s lijekom držite uspravno te priključite štrcaljku na priključak "luer" uređaja Mix2Vial. Ubrizgajte zrak u bočicu s lijekom.
11. Klip štrcaljke držite potisnutim, a zatim preokrenite sustav te povucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa.
12. Kada je otopina prenesena u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (s klipom okrenutim prema dolje) te odvojite prozirni adapter uređaja Mix2Vial od štrcaljke. Držite štrcaljku uspravno te potiskujete klip dok se iz štrcaljke ne izbaci sav zrak.
13. Postavite povesku.
14. Odredite mjesto injiciranja i pripremite ga antiseptički.
15. Probijte stijenku vene te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.
16. Pustite da krv poteče u otvoreni kraj kompleta za venepunkciju te priključite štrcaljku s otopinom. Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.
17. Uklonite remen za stezanje.
18. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz nekoliko minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzina injiciranja određuje se prema tome koju brzinu bolesnik može podnijeti, ali ne smije biti veća od 2 ml/min.
19. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, uzmite novu štrcaljku s lijekom razrijeđenim prema gore navedenom postupku.

20. Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Otprilike 2 minute na ispruženoj ruci čvrsto držite rupčić na mjestu injiciranja. Na kraju lagano stisnite ranu previjanjem.

Liječenje kad se javi krvarenje

Količina i učestalost uzimanja lijeka Helixate NexGen 500 IU ovise o brojnim čimbenicima kao što su tjelesna težina, stupanj hemofilije, mjesto i težina krvarenja, prisutnost inhibitora, visina titra inhibitora te potrebna razina faktora VIII.

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Količinu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek mora odrediti prema potrebama pojedinačnog bolesnika. U određenim okolnostima, pogotovo za početnu dozu, može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih.

Prevenција krvarenja

Ako Helixate NexGen uzimate za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine svaka 2 do 3 dana. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Potrebno je povremeno provođenje laboratorijskih testova na plazmi kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije nužno je osobito u slučaju opsežnih kirurških zahvata.

U slučaju neuspješnog zaustavljanja krvarenja

Ako razina faktora VIII u plazmi ne dosegne očekivane vrijednosti ili se naizgled odgovarajućom dozom ne uspije zaustaviti krvarenje, postoji mogućnost da su se razvili inhibitori faktora VIII. To mora provjeriti liječnik s iskustvom.

Ako imate osjećaj da je učinak ovog lijeka prejak ili preslab, obratite se liječniku.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za zaustavljanje krvarenja biti potrebna veća količina ovog lijeka. Ako se krvarenje ne zaustavi ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati dodatni lijek – koncentrat faktora VIIa ili (aktivirani) koncentrat protrombinskog kompleksa.

Ovakvo liječenje moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju oboljelih od hemofilije A. Dodatne informacije zatražite od svojeg liječnika.

Dozu ovog lijeka koju uzimate nemojte povećavati bez dogovora s liječnikom.

Brzina primjene

Ovaj se lijek treba injicirati intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema brzini koju bolesnik može podnijeti (maksimalna je brzina injiciranja 2 ml/min).

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći potrebnu učestalost i vremenske razmake primjene ovog lijeka.

Nadomjesno liječenje lijekom Helixate NexGen najčešće traje tijekom cijelog života.

Ako primijenite više lijeka Helixate NexGen 500 IU nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

Ako uzmete više lijeka Helixate NexGen 500 IU nego što ste trebali, obavijestite svojeg liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Helixate NexGen 500 IU

- Odmah uzmite sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.

- **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Helixate NexGen 500 IU

Nemojte prestati uzimati Helixate NexGen bez savjetovanja s liječnikom.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se svaki put kad primijenite Helixate NexGen zabilježe naziv i broj serije lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **reakcije preosjetljivosti** ili anafilaktički šok (rijetka nuspojava).

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije injekciju/infuziju je potrebno **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Ukupni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često:

mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno neliječenih bolesnika

Često:

mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika

- osip/osip praćen svrbežom
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)

Manje često:

mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno liječenih bolesnika

Rijetko:

mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika

- reakcije preosjetljivosti, uključujući jaku iznenadnu alergijsku reakciju (koja može uključivati koprivnjaču, mučninu, urtikariju, angioedem, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, letargiju, piskanje pri disanju ili otežano disanje, nemir, ubrzani otkucaji srca, trnce ili anafilaktički šok, npr. stezanje u prsima/osjećaj opće slabosti, omaglica i mučnina te blago sniženi krvni tlak zbog kojeg je moguća omaglica prilikom ustajanja)
- vrućica

Nepoznato:

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)

Ako tijekom ubrizgavanja/infuzije primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- stezanje u prsima/ osjećaj opće slabosti
- omaglicu
- blagu hipotenziju (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučninu

to mogu biti prvi znakovi preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija.

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije ubrizgavanje/infuziju potrebno je **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Protutijela (inhibitori)

Stvaranje neutralizirajućih antitijela za faktor VIII (inhibitora) poznata je komplikacija prilikom terapije za oboljele od hemofilije A. Liječnik može obavljati pretrage radi praćenja razvoja inhibitora.

Tijekom kliničkih ispitivanja ni u jednog bolesnika nije zabilježen klinički značajan titar protutijela na bjelančevine miša i bjelančevine hrčka koje su u pripravku prisutne u tragovima. U nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost alergijskih reakcija na tvari prisutne u lijeku, npr. bjelančevine miša i hrčka koje su prisutne u tragovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Helixate NexGen 500 IU

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Unutar roka valjanosti navedenog na naljepnici i kad se drži u vanjskom pakiranju, ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci. Rok valjanosti ovog lijeka u tom slučaju ističe nakon 12-mjesečnog razdoblja ili datuma isteka roka valjanosti na bočici, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** držati u hladnjaku. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata. Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina mutna.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Helixate NexGen 500 IU sadrži

Prašak

Djelatna je tvar ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne su tvari glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 i saharoza (*pogledajte kraj dijela 2*).

Otapalo

Voda za injekcije, sterilizirana.

Kako Helixate NexGen 500 IU izgleda i sadržaj pakiranja

Helixate NexGen sastoji se od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Svako pakiranje lijeka Helixate NexGen 500 IU sadrži medicinske proizvode za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Helixate NexGen 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Helixate NexGen 1000 IU i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 1000 IU
3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 1000 IU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Helixate NexGen 1000 IU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Helixate NexGen 1000 IU i za što se koristi

Helixate NexGen 1000 IU kao djelatnu tvar sadrži ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te se stoga ne koristi za von Willebrandovu bolest.

Bočica sadrži suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić, kao i vodu za injekciju koja služi za pripremu za primjenu sadržaja bočice.

Bočica s praškom sadrži 1000 IU (međunarodnih jedinica) oktokoga alfa. Svaka bočica nakon pripreme vodom za injekciju sadrži 400 IU/ml oktokoga alfa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 1000 IU

Nemojte primjenjivati Helixate NexGen 1000 IU

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2*)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako niste sigurni u navedeno, posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Helixate NexGen 1000 IU.

Budite posebno oprezni s lijekom Helixate NexGen 1000 IU

- Ako osjetite stezanje u prsima, omaglicu, mučninu ili nesvjesticu ili pak omaglicu prilikom ustajanja jer to mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (takozvane

anafilaktičke reakcije) na ovaj lijek. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- Liječnik može obaviti pretrage da bi bili sigurni da se s trenutnom dozom ovog lijeka postižu odgovarajuće razine faktora VIII.
- Ako se uobičajenom dozom ovog lijeka ne zaustavlja krvarenje, odmah se obratite liječniku. Moguće je da je došlo do razvoja inhibitora faktora VIII te će liječnik obaviti pretrage kako bi to potvrdio. Inhibitori faktora VIII su protutijela u krvi koja blokiraju faktor VIII koji uzimate te smanjuju njegovu učinkovitost u sprječavanju i zaustavljanju krvarenja.
- Ako ste prethodno već razvili inhibitor faktora VIII te počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor vrati.
- Ako su Vam rekli da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
- Ako Vam je zbog primjene lijeka Helixate NexGen potrebno postaviti centralni venski kateter, Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i Helixate NexGen 1000 IU

Nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Svejedno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu dostupni podaci o uzimanju lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja, kao niti iskustvo u pogledu plodnosti. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Helixate NexGen 1000 IU sadrži natrij

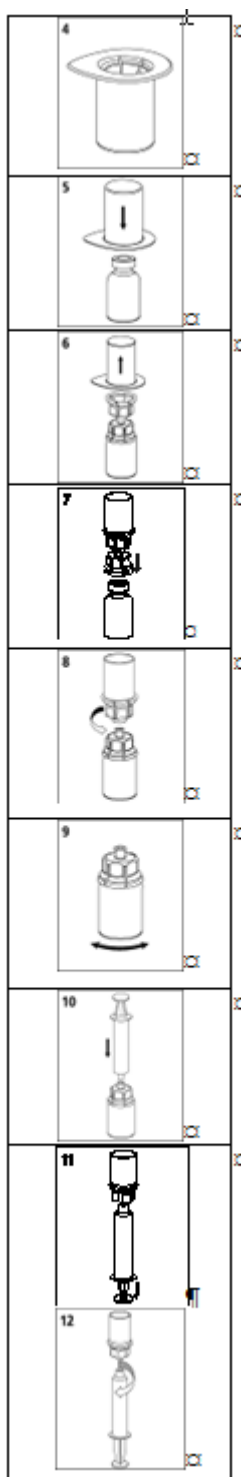
Lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 1000 IU

- Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
- Ovaj lijek namijenjen je isključivo za primjenu u venu te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.
- Tijekom pripreme i primjene moraju se koristiti aseptični uvjeti (što znači da okruženje mora biti čisto i bez mikroorganizma). Za pripremu i primjenu koristite samo medicinske proizvode koji su priloženi u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.
- Pripremljeni lijek prije primjene morate filtrirati kako biste uklonili moguće čestice iz otopine. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

- Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne. Strogo se pridržavajte uputa liječnika te se uputama u nastavku poslužite kao smjernicama:

Priprema i primjena



1. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.
2. Obje neotvorene bočice ugrijte rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).
3. Prije otvaranja pakovanja s uređajem Mix2Vial uklonite zatvarače lijeka i otapala te čepove obradite aseptičkom otopinom i osušite.
4. Uklonite zatvarač s pakovanja uređaja Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja!
5. Postavite bočicu otapala na ravnu i čistu površinu te je čvrsto držite. Primite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem te šiljak plavog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice otapala.
6. Oprezno uklonite blister pakiranje s kompleta uređaja Mix2Vial držeći ga za obod i povlačeći **okomito** prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i komplet uređaja Mix2Vial.
7. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom i priključenim kompletom uređaja Mix2Vial te šiljak prozirnog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.
8. Jednom rukom primite komplet uređaja Mix2Vial za onu stranu na kojoj je lijek, a drugom za stranu na kojoj je otapalo te oprezno odvijte komplet u dva komada. Bacite bočicu s otapalom zajedno s plavim adapterom uređaja Mix2Vial.
9. Polako okrećite bočicu s lijekom i prozirnim adapterom dok se sadržaj potpuno ne rastopi. Ne tresite. Prije primjene vizualno provjerite na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne.
10. Uvucite zraku u praznu sterilnu štrcaljku. Bočicu s lijekom držite uspravno te priključite štrcaljku na priključak "luer" uređaja Mix2Vial. Ubrizgajte zrak u bočicu s lijekom.
11. Klip štrcaljke držite potisnutim, a zatim preokrenite sustav te povucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa.
12. Kada je otopina prenesena u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (s klipom okrenutim prema dolje) te odvojite prozirni adapter uređaja Mix2Vial od štrcaljke. Držite štrcaljku uspravno te potiskujete klip dok se iz štrcaljke ne izbaci sav zrak.
13. Postavite povesku.
14. Odredite mjesto injiciranja i pripremite ga antiseptički.
15. Probijte stijenku vene te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.
16. Pustite da krv poteče u otvoreni kraj kompleta za venepunkciju te priključite štrcaljku s otopinom. Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.
17. Uklonite remen za stezanje.
18. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz nekoliko minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzina injiciranja određuje se prema tome koju brzinu bolesnik može podnijeti, ali ne smije biti veća od 2 ml/min.
19. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, uzmite novu štrcaljku s lijekom razrijeđenim prema gore navedenom postupku.

20. Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Otprilike 2 minute na ispruženoj ruci čvrsto držite rupčić na mjestu injiciranja. Na kraju lagano stisnite ranu previjanjem.

Liječenje kad se javi krvarenje

Količina i učestalost uzimanja lijeka Helixate NexGen 1000 IU ovise o brojnim čimbenicima kao što su tjelesna težina, stupanj hemofilije, mjesto i težina krvarenja, prisutnost inhibitora, visina titra inhibitora te potrebna razina faktora VIII.

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Količinu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek mora odrediti prema potrebama pojedinačnog bolesnika. U određenim okolnostima, pogotovo za početnu dozu, može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih.

Prevenција krvarenja

Ako Helixate NexGen uzimate za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine svaka 2 do 3 dana. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Potrebno je povremeno provođenje laboratorijskih testova na plazmi kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije nužno je osobito u slučaju opsežnih kirurških zahvata.

U slučaju neuspješnog zaustavljanja krvarenja

Ako razina faktora VIII u plazmi ne dosegne očekivane vrijednosti ili se naizgled odgovarajućom dozom ne uspije zaustaviti krvarenje, postoji mogućnost da su se razvili inhibitori faktora VIII. To mora provjeriti liječnik s iskustvom.

Ako imate osjećaj da je učinak ovog lijeka prejak ili preslab, obratite se liječniku.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za zaustavljanje krvarenja biti potrebna veća količina ovog lijeka. Ako se krvarenje ne zaustavi ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati dodatni lijek – koncentrat faktora VIIa ili (aktivirani) koncentrat protrombinskog kompleksa.

Ovakvo liječenje moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju oboljelih od hemofilije A. Dodatne informacije zatražite od svojeg liječnika.

Dozu ovog lijeka koju uzimate nemojte povećavati bez dogovora s liječnikom.

Brzina primjene

Ovaj se lijek treba injicirati intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema brzini koju bolesnik može podnijeti (maksimalna je brzina injiciranja 2 ml/min).

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći potrebnu učestalost i vremenske razmake primjene ovog lijeka.

Nadomjesno liječenje lijekom Helixate NexGen najčešće traje tijekom cijelog života.

Ako primijenite više lijeka Helixate NexGen 1000 IU nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

Ako uzmete više lijeka Helixate NexGen 1000 IU nego što ste trebali, obavijestite svojeg liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Helixate NexGen 1000 IU

- Odmah uzmite sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.

- **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Helixate NexGen 1000 IU

Nemojte prestati uzimati Helixate NexGen bez savjetovanja s liječnikom.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se svaki put kad primijenite Helixate NexGen zabilježe naziv i broj serije lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **reakcije preosjetljivosti** ili anafilaktički šok (rijetka nuspojava).

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije injekciju/infuziju je potrebno **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Ukupni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često:

mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno neliječenih bolesnika

Često:

mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika

- osip/osip praćen svrbežom
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)

Manje često:

mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno liječenih bolesnika

Rijetko:

mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika

- reakcije preosjetljivosti, uključujući jaku iznenadnu alergijsku reakciju (koja može uključivati koprivnjaču, mučninu, urtikariju, angioedem, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, letargiju, piskanje pri disanju ili otežano disanje, nemir, ubrzani otkucaji srca, trnce ili anafilaktički šok, npr. stezanje u prsima/osjećaj opće slabosti, omaglica i mučnina te blago sniženi krvni tlak zbog kojeg je moguća omaglica prilikom ustajanja)
- vrućica

Nepoznato:

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)

Ako tijekom ubrizgavanja/infuzije primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- stezanje u prsima/ osjećaj opće slabosti
- omaglicu
- blagu hipotenziju (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučninu

to mogu biti prvi znakovi preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija.

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije ubrizgavanje/infuziju potrebno je **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Protutijela (inhibitori)

Stvaranje neutralizirajućih antitijela za faktor VIII (inhibitora) poznata je komplikacija prilikom terapije za oboljele od hemofilije A. Liječnik može obavljati pretrage radi praćenja razvoja inhibitora.

Tijekom kliničkih ispitivanja ni u jednog bolesnika nije zabilježen klinički značajan titar protutijela na bjelančevine miša i bjelančevine hrčka koje su u pripravku prisutne u tragovima. U nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost alergijskih reakcija na tvari prisutne u lijeku, npr. bjelančevine miša i hrčka koje su prisutne u tragovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Helixate NexGen 1000 IU

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Unutar roka valjanosti navedenog na naljepnici i kad se drži u vanjskom pakiranju, ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci. Rok valjanosti ovog lijeka u tom slučaju ističe nakon 12-mjesečnog razdoblja ili datuma isteka roka valjanosti na bočici, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** držati u hladnjaku. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata. Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina mutna.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Helixate NexGen 1000 IU sadrži

Prašak

Djelatna je tvar ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne su tvari glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 i saharoza (*pogledajte kraj dijela 2*).

Otapalo

Voda za injekcije, sterilizirana.

Kako Helixate NexGen 1000 IU izgleda i sadržaj pakiranja

Helixate NexGen sastoji se od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Svako pakiranje lijeka Helixate NexGen 1000 IU sadrži medicinske proizvode za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Helixate NexGen 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Helixate NexGen 2000 IU i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 2000 IU
3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 2000 IU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Helixate NexGen 2000 IU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Helixate NexGen 2000 IU i za što se koristi

Helixate NexGen 2000 IU kao djelatnu tvar sadrži ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te se stoga ne koristi za von Willebrandovu bolest.

Bočica sadrži suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić, kao i vodu za injekciju koja služi za pripremu za primjenu sadržaja bočice.

Bočica s praškom sadrži 2000 IU (međunarodnih jedinica) oktokoga alfa. Svaka bočica nakon pripreme vodom za injekciju sadrži 400 IU/ml oktokoga alfa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 2000 IU

Nemojte primjenjivati Helixate NexGen 2000 IU

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2*)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako niste sigurni u navedeno, posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Helixate NexGen 2000 IU.

Budite posebno oprezni s lijekom Helixate NexGen 2000 IU

- Ako osjetite stezanje u prsima, omaglicu, mučninu ili nesvjesticu ili pak omaglicu prilikom ustajanja jer to mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (takozvane

anafilaktičke reakcije) na ovaj lijek. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- Liječnik može obaviti pretrage da bi bili sigurni da se s trenutnom dozom ovog lijeka postižu odgovarajuće razine faktora VIII.
- Ako se uobičajenom dozom ovog lijeka ne zaustavlja krvarenje, odmah se obratite liječniku. Moguće je da je došlo do razvoja inhibitora faktora VIII te će liječnik obaviti pretrage kako bi to potvrdio. Inhibitori faktora VIII su protutijela u krvi koja blokiraju faktor VIII koji uzimate te smanjuju njegovu učinkovitost u sprječavanju i zaustavljanju krvarenja.
- Ako ste prethodno već razvili inhibitor faktora VIII te počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor vrati.
- Ako su Vam rekli da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
- Ako Vam je zbog primjene lijeka Helixate NexGen potrebno postaviti centralni venski kateter, Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i Helixate NexGen 2000 IU

Nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Svejedno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu dostupni podaci o uzimanju lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja, kao niti iskustvo u pogledu plodnosti. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Helixate NexGen 2000 IU sadrži natrij

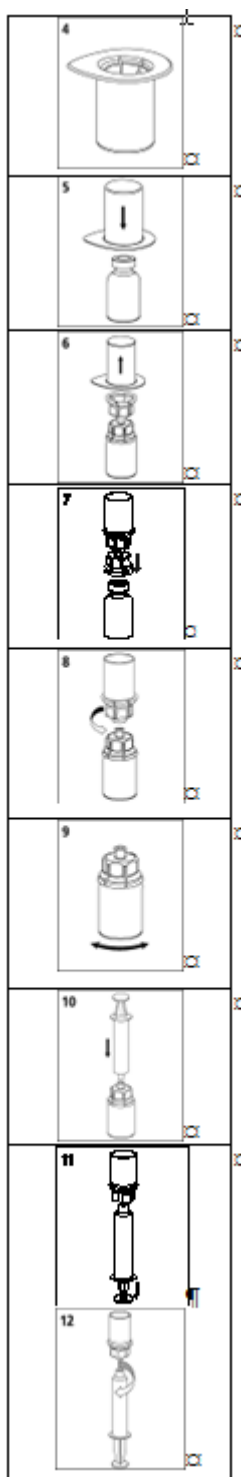
Lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 2000 IU

- Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
- Ovaj lijek namijenjen je isključivo za primjenu u venu te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.
- Tijekom pripreme i primjene moraju se koristiti aseptični uvjeti (što znači da okruženje mora biti čisto i bez mikroorganizma). Za pripremu i primjenu koristite samo medicinske proizvode koji su priloženi u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.
- Pripremljeni lijek prije primjene morate filtrirati kako biste uklonili moguće čestice iz otopine. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

- Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne. Strogo se pridržavajte uputa liječnika te se uputama u nastavku poslužite kao smjernicama:

Priprema i primjena



1. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.
2. Obje neotvorene bočice ugrijte rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).
3. Prije otvaranja pakovanja s uređajem Mix2Vial uklonite zatvarače lijeka i otapala te čepove obradite aseptičkom otopinom i osušite.
4. Uklonite zatvarač s pakovanja uređaja Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja!
5. Postavite bočicu otapala na ravnu i čistu površinu te je čvrsto držite. Primite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem te šiljak plavog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice otapala.
6. Oprezno uklonite blister pakiranje s kompleta uređaja Mix2Vial držeći ga za obod i povlačeći **okomito** prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i komplet uređaja Mix2Vial.
7. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom i priključenim kompletom uređaja Mix2Vial te šiljak prozirnog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.
8. Jednom rukom primite komplet uređaja Mix2Vial za onu stranu na kojoj je lijek, a drugom za stranu na kojoj je otapalo te oprežno odvijte komplet u dva komada. Bacite bočicu s otapalom zajedno s plavim adapterom uređaja Mix2Vial.
9. Polako okrećite bočicu s lijekom i prozirnim adapterom dok se sadržaj potpuno ne rastopi. Ne tresite. Prije primjene vizualno provjerite na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne.
10. Uvucite zraku u praznu sterilnu štrcaljku. Bočicu s lijekom držite uspravno te priključite štrcaljku na priključak "luer" uređaja Mix2Vial. Ubrizgajte zrak u bočicu s lijekom.
11. Klip štrcaljke držite potisnutim, a zatim preokrenite sustav te povucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa.
12. Kada je otopina prenesena u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (s klipom okrenutim prema dolje) te odvojite prozirni adapter uređaja Mix2Vial od štrcaljke. Držite štrcaljku uspravno te potiskujete klip dok se iz štrcaljke ne izbaci sav zrak.
13. Postavite povesku.
14. Odredite mjesto injiciranja i pripremite ga antiseptički.
15. Probijte stijenku vene te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.
16. Pustite da krv poteče u otvoreni kraj kompleta za venepunkciju te priključite štrcaljku s otopinom. Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.
17. Uklonite remen za stezanje.
18. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz nekoliko minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzina injiciranja određuje se prema tome koju brzinu bolesnik može podnijeti, ali ne smije biti veća od 2 ml/min.
19. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, uzmite novu štrcaljku s lijekom razrijeđenim prema gore navedenom postupku.

20. Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Otprilike 2 minute na ispruženoj ruci čvrsto držite rupčić na mjestu injiciranja. Na kraju lagano stisnite ranu previjanjem.

Liječenje kad se javi krvarenje

Količina i učestalost uzimanja lijeka Helixate NexGen 2000 IU ovise o brojnim čimbenicima kao što su tjelesna težina, stupanj hemofilije, mjesto i težina krvarenja, prisutnost inhibitora, visina titra inhibitora te potrebna razina faktora VIII.

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Količinu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek mora odrediti prema potrebama pojedinačnog bolesnika. U određenim okolnostima, pogotovo za početnu dozu, može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih.

Prevenција krvarenja

Ako Helixate NexGen uzimate za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine svaka 2 do 3 dana. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Potrebno je povremeno provođenje laboratorijskih testova na plazmi kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije nužno je osobito u slučaju opsežnih kirurških zahvata.

U slučaju neuspješnog zaustavljanja krvarenja

Ako razina faktora VIII u plazmi ne dosegne očekivane vrijednosti ili se naizgled odgovarajućom dozom ne uspije zaustaviti krvarenje, postoji mogućnost da su se razvili inhibitori faktora VIII. To mora provjeriti liječnik s iskustvom.

Ako imate osjećaj da je učinak ovog lijeka prejak ili preslab, obratite se liječniku.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za zaustavljanje krvarenja biti potrebna veća količina ovog lijeka. Ako se krvarenje ne zaustavi ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati dodatni lijek – koncentrat faktora VIIa ili (aktivirani) koncentrat protrombinskog kompleksa.

Ovakvo liječenje moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju oboljelih od hemofilije A. Dodatne informacije zatražite od svojeg liječnika.

Dozu ovog lijeka koju uzimate nemojte povećavati bez dogovora s liječnikom.

Brzina primjene

Ovaj se lijek treba injicirati intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema brzini koju bolesnik može podnijeti (maksimalna je brzina injiciranja 2 ml/min).

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći potrebnu učestalost i vremenske razmake primjene ovog lijeka.

Nadomjesno liječenje lijekom Helixate NexGen najčešće traje tijekom cijelog života.

Ako primijenite više lijeka Helixate NexGen 2000 IU nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

Ako uzmete više lijeka Helixate NexGen 2000 IU nego što ste trebali, obavijestite svojeg liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Helixate NexGen 2000 IU

- Odmah uzmite sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.

- **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Helixate NexGen 2000 IU

Nemojte prestati uzimati Helixate NexGen bez savjetovanja s liječnikom.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se svaki put kad primijenite Helixate NexGen zabilježe naziv i broj serije lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **reakcije preosjetljivosti** ili anafilaktički šok (rijetka nuspojava).

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije injekciju/infuziju je potrebno **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Ukupni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često:

mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno neliječenih bolesnika

Često:

mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika

- osip/osip praćen svrbežom
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)

Manje često:

mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno liječenih bolesnika

Rijetko:

mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika

- reakcije preosjetljivosti, uključujući jaku iznenadnu alergijsku reakciju (koja može uključivati koprivnjaču, mučninu, urtikariju, angioedem, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, letargiju, piskanje pri disanju ili otežano disanje, nemir, ubrzani otkucaji srca, trnce ili anafilaktički šok, npr. stezanje u prsima/osjećaj opće slabosti, omaglica i mučnina te blago sniženi krvni tlak zbog kojeg je moguća omaglica prilikom ustajanja)
- vrućica

Nepoznato:

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)

Ako tijekom ubrizgavanja/infuzije primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- stezanje u prsima/ osjećaj opće slabosti
- omaglicu
- blagu hipotenziju (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučninu

to mogu biti prvi znakovi preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija.

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije ubrizgavanje/infuziju potrebno je **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Protutijela (inhibitori)

Stvaranje neutralizirajućih antitijela za faktor VIII (inhibitora) poznata je komplikacija prilikom terapije za oboljele od hemofilije A. Liječnik može obavljati pretrage radi praćenja razvoja inhibitora.

Tijekom kliničkih ispitivanja ni u jednog bolesnika nije zabilježen klinički značajan titar protutijela na bjelančevine miša i bjelančevine hrčka koje su u pripravku prisutne u tragovima. U nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost alergijskih reakcija na tvari prisutne u lijeku, npr. bjelančevine miša i hrčka koje su prisutne u tragovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Helixate NexGen 2000 IU

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Unutar roka valjanosti navedenog na naljepnici i kad se drži u vanjskom pakiranju, ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci. Rok valjanosti ovog lijeka u tom slučaju ističe nakon 12-mjesečnog razdoblja ili datuma isteka roka valjanosti na bočici, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** držati u hladnjaku. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata. Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina mutna.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Helixate NexGen 2000 IU sadrži

Prašak

Djelatna je tvar ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne su tvari glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80 i saharoza (*pogledajte kraj dijela 2*).

Otapalo

Voda za injekcije, sterilizirana.

Kako Helixate NexGen 2000 IU izgleda i sadržaj pakiranja

Helixate NexGen sastoji se od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Svako pakiranje lijeka Helixate NexGen 2000 IU sadrži medicinske proizvode za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Helixate NexGen 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Helixate NexGen 3000 IU i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 3000 IU
3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 3000 IU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Helixate NexGen 3000 IU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Helixate NexGen 3000 IU i za što se koristi

Helixate NexGen 3000 IU kao djelatnu tvar sadrži ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

Lijek ne sadrži von Willebrandov faktor te se stoga ne koristi za von Willebrandovu bolest.

Bočica sadrži suhi bijeli do žućkasti prašak ili kolačić, kao i vodu za injekciju koja služi za pripremu za primjenu sadržaja bočice.

Bočica s praškom sadrži 3000 IU (međunarodnih jedinica) oktokoga alfa. Svaka bočica nakon pripreme vodom za injekciju sadrži 600 IU/ml oktokoga alfa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Helixate NexGen 3000 IU

Nemojte primjenjivati Helixate NexGen 3000 IU

- ako ste alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6 i na kraju dijela 2*)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Ako niste sigurni u navedeno, posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Helixate NexGen 3000 IU.

Budite posebno oprezni s lijekom Helixate NexGen 3000 IU

- Ako osjetite stezanje u prsima, omaglicu, mučninu ili nesvjesticu ili pak omaglicu prilikom ustajanja jer to mogu biti znakovi rijetke, ali teške i iznenadne alergijske reakcije (takozvane

anafilaktičke reakcije) na ovaj lijek. U tom slučaju odmah **prestanite primjenjivati lijek** i zatražite liječničku pomoć.

- Liječnik može obaviti pretrage da bi bili sigurni da se s trenutnom dozom ovog lijeka postižu odgovarajuće razine faktora VIII.
- Ako se uobičajenom dozom ovog lijeka ne zaustavlja krvarenje, odmah se obratite liječniku. Moguće je da je došlo do razvoja inhibitora faktora VIII te će liječnik obaviti pretrage kako bi to potvrdio. Inhibitori faktora VIII su protutijela u krvi koja blokiraju faktor VIII koji uzimate te smanjuju njegovu učinkovitost u sprječavanju i zaustavljanju krvarenja.
- Ako ste prethodno već razvili inhibitor faktora VIII te počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor vrati.
- Ako su Vam rekli da imate srčanu bolest ili rizik za razvoj srčane bolesti, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
- Ako Vam je zbog primjene lijeka Helixate NexGen potrebno postaviti centralni venski kateter, Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i Helixate NexGen 3000 IU

Nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Svejedno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nisu dostupni podaci o uzimanju lijeka Helixate NexGen tijekom trudnoće i dojenja, kao niti iskustvo u pogledu plodnosti. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svome liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Helixate NexGen 3000 IU sadrži natrij

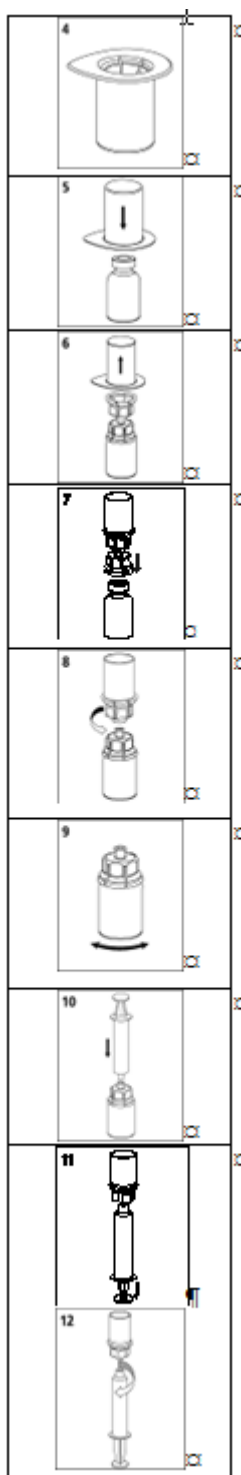
Lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Helixate NexGen 3000 IU

- Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
- Ovaj lijek namijenjen je isključivo za primjenu u venu te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.
- Tijekom pripreme i primjene moraju se koristiti aseptični uvjeti (što znači da okruženje mora biti čisto i bez mikroorganizma). Za pripremu i primjenu koristite samo medicinske proizvode koji su priloženi u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.
- Pripremljeni lijek prije primjene morate filtrirati kako biste uklonili moguće čestice iz otopine. Filtriranje se postiže pomoću uporabe adaptera Mix2vial.

- Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne. Strogo se pridržavajte uputa liječnika te se uputama u nastavku poslužite kao smjernicama:

Priprema i primjena



1. Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.
2. Obje neotvorene bočice ugrijte rukama do ugodne temperature (ne više od 37 °C).
3. Prije otvaranja pakovanja s uređajem Mix2Vial uklonite zatvarače lijeka i otapala te čepove obradite aseptičkom otopinom i osušite.
4. Uklonite zatvarač s pakovanja uređaja Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja!
5. Postavite bočicu otapala na ravnu i čistu površinu te je čvrsto držite. Primite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem te šiljak plavog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice otapala.
6. Oprezno uklonite blister pakiranje s kompleta uređaja Mix2Vial držeći ga za obod i povlačeći **okomito** prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i komplet uređaja Mix2Vial.
7. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom i priključenim kompletom uređaja Mix2Vial te šiljak prozirnog kraja adaptera ugurajte **ravno prema dolje** kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.
8. Jednom rukom primite komplet uređaja Mix2Vial za onu stranu na kojoj je lijek, a drugom za stranu na kojoj je otapalo te oprežno odvijte komplet u dva komada. Bacite bočicu s otapalom zajedno s plavim adapterom uređaja Mix2Vial.
9. Polako okrećite bočicu s lijekom i prozirnim adapterom dok se sadržaj potpuno ne rastopi. Ne tresite. Prije primjene vizualno provjerite na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopine u kojima su vidljive čestice ili koje su mutne.
10. Uvucite zraku u praznu sterilnu štrcaljku. Bočicu s lijekom držite uspravno te priključite štrcaljku na priključak "luer" uređaja Mix2Vial. Ubrizgajte zrak u bočicu s lijekom.
11. Klip štrcaljke držite potisnutim, a zatim preokrenite sustav te povucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa.
12. Kada je otopina prenesena u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (s klipom okrenutim prema dolje) te odvojite prozirni adapter uređaja Mix2Vial od štrcaljke. Držite štrcaljku uspravno te potiskujete klip dok se iz štrcaljke ne izbaci sav zrak.
13. Postavite povesku.
14. Odredite mjesto injiciranja i pripremite ga antiseptički.
15. Probijte stijenku vene te pričvrstite set za venepunkciju flasterom.
16. Pustite da krv poteče u otvoreni kraj kompleta za venepunkciju te priključite štrcaljku s otopinom. Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.
17. Uklonite remen za stezanje.
18. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz nekoliko minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzina injiciranja određuje se prema tome koju brzinu bolesnik može podnijeti, ali ne smije biti veća od 2 ml/min.
19. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, uzmite novu štrcaljku s lijekom razrijeđenim prema gore navedenom postupku.

20. Ako nije potrebna druga doza, uklonite set za venepunkciju i štrcaljku. Otprilike 2 minute na ispruženoj ruci čvrsto držite rupčić na mjestu injiciranja. Na kraju lagano stisnite ranu previjanjem.

Liječenje kad se javi krvarenje

Količina i učestalost uzimanja lijeka Helixate NexGen 3000 IU ovise o brojnim čimbenicima kao što su tjelesna težina, stupanj hemofilije, mjesto i težina krvarenja, prisutnost inhibitora, visina titra inhibitora te potrebna razina faktora VIII.

Liječnik će izračunati dozu i učestalost uzimanja ovog lijeka potrebne za postizanje željene razine aktivnosti faktora VIII u krvi. Količinu i učestalost primjene ovog lijeka liječnik uvijek mora odrediti prema potrebama pojedinačnog bolesnika. U određenim okolnostima, pogotovo za početnu dozu, može biti potrebna primjena većih količina od izračunatih.

Prevenција krvarenja

Ako Helixate NexGen uzimate za prevenciju (profilaksu) krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine svaka 2 do 3 dana. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Potrebno je povremeno provođenje laboratorijskih testova na plazmi kako bi se osiguralo postizanje i održavanje odgovarajuće razine faktora VIII. Pozorno praćenje nadomjesnog liječenja analizom koagulacije nužno je osobito u slučaju opsežnih kirurških zahvata.

U slučaju neuspješnog zaustavljanja krvarenja

Ako razina faktora VIII u plazmi ne dosegne očekivane vrijednosti ili se naizgled odgovarajućom dozom ne uspije zaustaviti krvarenje, postoji mogućnost da su se razvili inhibitori faktora VIII. To mora provjeriti liječnik s iskustvom.

Ako imate osjećaj da je učinak ovog lijeka prejak ili preslab, obratite se liječniku.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za zaustavljanje krvarenja biti potrebna veća količina ovog lijeka. Ako se krvarenje ne zaustavi ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati dodatni lijek – koncentrat faktora VIIa ili (aktivirani) koncentrat protrombinskog kompleksa.

Ovakvo liječenje moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju oboljelih od hemofilije A. Dodatne informacije zatražite od svojeg liječnika.

Dozu ovog lijeka koju uzimate nemojte povećavati bez dogovora s liječnikom.

Brzina primjene

Ovaj se lijek treba injicirati intravenski tijekom nekoliko minuta. Brzina primjene određuje se prema brzini koju bolesnik može podnijeti (maksimalna je brzina injiciranja 2 ml/min).

Trajanje liječenja

Liječnik će Vam reći potrebnu učestalost i vremenske razmake primjene ovog lijeka.

Nadomjesno liječenje lijekom Helixate NexGen najčešće traje tijekom cijelog života.

Ako primijenite više lijeka Helixate NexGen 3000 IU nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

Ako uzmete više lijeka Helixate NexGen 3000 IU nego što ste trebali, obavijestite svojeg liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Helixate NexGen 3000 IU

- Odmah uzmite sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.

- **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Helixate NexGen 3000 IU

Nemojte prestati uzimati Helixate NexGen bez savjetovanja s liječnikom.

Dokumentiranje

Preporučuje se da se svaki put kad primijenite Helixate NexGen zabilježe naziv i broj serije lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **reakcije preosjetljivosti** ili anafilaktički šok (rijetka nuspojava).

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije injekciju/infuziju je potrebno **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Ukupni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često:

mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno neliječenih bolesnika

Često:

mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika

- osip/osip praćen svrbežom
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)

Manje često:

mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika

- stvaranje neutralizirajućih protutijela na faktor VIII (inhibitora) u prethodno liječenih bolesnika

Rijetko:

mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika

- reakcije preosjetljivosti, uključujući jaku iznenadnu alergijsku reakciju (koja može uključivati koprivnjaču, mučninu, urtikariju, angioedem, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, letargiju, piskanje pri disanju ili otežano disanje, nemir, ubrzani otkucaji srca, trnce ili anafilaktički šok, npr. stezanje u prsima/osjećaj opće slabosti, omaglica i mučnina te blago sniženi krvni tlak zbog kojeg je moguća omaglica prilikom ustajanja)
- vrućica

Nepoznato:

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)

Ako tijekom ubrizgavanja/infuzije primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- stezanje u prsima/ osjećaj opće slabosti
- omaglicu
- blagu hipotenziju (blago sniženje krvnog tlaka zbog čega prilikom ustajanja možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- mučninu

to mogu biti prvi znakovi preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija.

U slučaju alergijske ili anafilaktičke reakcije ubrizgavanje/infuziju potrebno je **odmah zaustaviti**.

Molimo odmah se obratite liječniku.

Protutijela (inhibitori)

Stvaranje neutralizirajućih antitijela za faktor VIII (inhibitora) poznata je komplikacija prilikom terapije za oboljele od hemofilije A. Liječnik može obavljati pretrage radi praćenja razvoja inhibitora.

Tijekom kliničkih ispitivanja ni u jednog bolesnika nije zabilježen klinički značajan titar protutijela na bjelančevine miša i bjelančevine hrčka koje su u pripravku prisutne u tragovima. U nekih bolesnika s predispozicijom postoji mogućnost alergijskih reakcija na tvari prisutne u lijeku, npr. bjelančevine miša i hrčka koje su prisutne u tragovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Helixate NexGen 3000 IU

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice držite u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Unutar roka valjanosti navedenog na naljepnici i kad se drži u vanjskom pakiranju, ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom ograničenog razdoblja od 12 mjeseci. Rok valjanosti ovog lijeka u tom slučaju ističe nakon 12-mjesečnog razdoblja ili datuma isteka roka valjanosti na bočici, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** držati u hladnjaku. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata. Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranjima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina mutna.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Helixate NexGen 3000 IU sadrži

Prašak

Djelatna je tvar ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne su tvari glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 i saharoza (*pogledajte kraj dijela 2*).

Otapalo

Voda za injekcije, sterilizirana.

Kako Helixate NexGen 3000 IU izgleda i sadržaj pakiranja

Helixate NexGen sastoji se od praška i otapala za otopinu za injekciju, a dostupan je u obliku suhog bijelog do žućkastog praška ili kolačića. Otopina je nakon pripreme za primjenu bistra. Svako pakiranje lijeka Helixate NexGen 3000 IU sadrži medicinske proizvode za pripremu i primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove

<http://www.ema.europa.eu>