

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1. Általános leírás

Minden injekciós üveg névlegesen 250 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel

A Helixate NexGen 250 NE egy millilitere a feloldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz elkészítés után.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A Helixate NexGen fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

A feloldott gyógyszer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

- I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5
- II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) = $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
Vérzés		
Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20-40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30-60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60-100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
Sebészeti beavatkozás		
<i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30-60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80-100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetben megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző a felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

Folyamatos infúzió

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml).

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A Helixate NexGen segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Helixate NexGen 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

Gyermekek

A Helixate NexGen biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

Inhibitorok jelenléte

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor milliliterenként 10 Bethesda-egységnél (BE) kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitor, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a Helixate NexGen készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Helixate NexGen készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

Folyamatos infúzió

A Helixate NexGen készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra		
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml		
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a Helixate NexGen alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

Az A-típusú haemophiliában szenvedők kezelésének ismert komplikációja a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII. faktor prokoaguláns hatása ellen irányuló IgG immunglobulinok, amelyek plazmaszintjét Bethesda-egység (BE) per milliliterben mérik, a módosított vizsgálatot használva. Az inhibitorok kialakulásának kockázata összefüggésben van a VIII. faktorral végzett kezelés idejével és egyebek között egyes genetikai tényezőkkel, és a kezelési idő első 20 napjában a legmagasabb. Ritkán előfordulhat, hogy az inhibitorok az első 100 kezelési nap után jelennek meg.

Inhibitorok ismételt (alacsony titerszámú) előfordulását figyelték meg az egyik VIII. faktorról a másikkra való áttérés során a korábban több, mint 100 napig kezelt betegeknél, akik anamnézisében

inhibitorok kialakulása szerepelt. Ezért minden gyógyszercseré után minden betegnél az inhibitorok megjelenésének szoros monitorozása javasolt.

Általánosságban, minden VIII. véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerrel kezelt betegnél figyelni kell az inhibitorok esetleges megjelenésére, megfelelő klinikai megfigyelések és laboratóriumi vizsgálatok végzésével.

Amennyiben nem sikerül elérni a plazmában a várt VIII. faktor aktivitást, illetve megfelelő dózissal nem uralható a vérzés, vizsgálni kell a VIII. faktor inhibitor jelenlétét. Azoknál a betegeknél, akiknél magas az inhibitorszint, a VIII. faktorral végzett kezelés nem lehet hatékony, ezért náluk más terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia és a VIII. faktor inhibitorok kezelésében jártas orvosnak kell irányítania.

Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorral végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden Helixate NexGen beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Helixate NexGen egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Helixate NexGen készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Helixate NexGen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedémát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

Haemophilia A-ban szenvedő betegeknél neutralizáló antitestek (inhibitorok) alakulhatnak ki a VIII. faktorról szemben. Ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ezekben az esetekben haemophiliára specializálódott központtal ajánlott kapcsolatba lépni.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/ nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PUP és MTP betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alapján)*		VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PTP betegek és a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok alapján)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

PUP = korábban nem kezelt betegek (previously untreated patients – PUP)

PTP = korábban már kezelt betegek (previously treated patients – PTP)

MTP = minimális kezelésben részesült betegek (minimally treated patients – MTP)

* lásd az alábbi szakaszt

A kiválasztott mellékhatások meghatározása

Inhibitorok kialakulása

Inhibitorok kialakulásáról számoltak be korábban nem kezelt és kezelt (PUP / PTP) betegeknél (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a Helixate NexGen készítményt vérzéses epizódok kezelésére alkalmazták 37, korábban nem kezelt (PUP) betegnél, és 23, minimális mértékben (MTP, ami a meghatározás szerint 4 vagy annál kevesebb napig tartó kezelési napot jelent) kezelt, 2 NE/dl alatti reziduális FVIII:C-vel rendelkező gyermek betegnél. A Helixate NexGen készítménnyel kezelt 37, korábban nem kezelt betegből 5 (14%), a 23, minimális mértékben kezelt gyermek betegből pedig 4 (17%) esetében termelődött inhibitor 20 expozíciós napon belül. Összességében, 60 betegből 9-nél (15%) termelődött inhibitor. Az utánkövetésből egy beteg kiesett, egy betegnél pedig alacsony titerű inhibitor alakult ki a vizsgálatot követő utánkövetés során.

Az egyik obszervációs vizsgálat során az inhibitorképződés incidenciája a súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél 64/183 (37,7%) volt a Helixate NexGen alkalmazása mellett (legfeljebb 75 expozíciós napig tartó utánkövetés során).

A 73, korábban már (a meghatározás szerint 100 napot meghaladó időszakon át) kezelt beteggel végzett négyéves követéses klinikai vizsgálatokban, nem észleltek de-novo termelődő inhibitorokat. A Helixate NexGen készítménnyel – a törzskönyvezést követően több mint 1000 beteg bevonásával – végzett kiterjedt obszervációs vizsgálatokban a következő megfigyelést tették: A korábban már kezelt betegek kevesebb mint 0,2%-ában termelődtek de-novo inhibitorok.

Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhét a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, izületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTT) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTT minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTT normalizálódásának a Helixate NexGen alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a Helixate NexGen folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

Túlérzékenysé

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögféhérvérrel szemben. Az összetevőkkel, pl. a

készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegek esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pontot).

Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy Helixate NexGen-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett Helixate NexGen alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a Helixate NexGen alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérthez.

Eloszlás és elimináció

A Helixate NexGen beadását követően a VIII. faktor csúcstevékenysége kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A Helixate NexGen további farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-ideje [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Helixate NexGen ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-óktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a Helixate NexGen mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a Helixate NexGen elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin
Nátrium-klorid
Kalcium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Beadáshoz csak a mellékelt készlet használható, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 órás alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 órás kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Helixate NexGen minden egyes csomagolási egysége a következőket tartalmazza:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg (6 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, klór-butil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- egy további csomag, amelynek tartalma:
 - 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
 - 1 db egyszerhasználatos 5 ml-es fecskendő
 - 2 db egyszer használatos alkoholos törlőkendő

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a Helixate NexGen készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A Helixate NexGen por csak a mellékelt oldószerral (2,5 ml injekcióhoz való víz) készíthető el, a mellékelt steril Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz segítségével. Infúzió céljára a készítményt

aszéptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a Helixate NexGen készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Elkészítés után az oldatot a steril, Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz ön kell keresztül szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve). A Helixate NexGen-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1. Általános leírás

Minden injekciós üveg névlegesen 500 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel

A Helixate NexGen 500 NE egy millilitere a feloldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz elkészítés után.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A Helixate NexGen fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

A feloldott gyógyszer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

- I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5
- II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) = $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
Vérzés		
Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20-40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30-60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60-100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
Sebészeti beavatkozás		
<i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30-60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80-100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetnek megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző a felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

Folyamatos infúzió

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml).

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A Helixate NexGen segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Helixate NexGen 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

Gyermekek

A Helixate NexGen biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

Inhibitorok jelenléte

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor milliliterenként 10 Bethesda-egységnél (BE) kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitor, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a Helixate NexGen készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Helixate NexGen készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

Folyamatos infúzió

A Helixate NexGen készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9 0,45 0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a Helixate NexGen alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

Az A-típusú haemophiliában szenvedők kezelésének ismert komplikációja a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII. faktor prokoaguláns hatása ellen irányuló IgG immunglobulinok, amelyek plazmaszintjét Bethesda-egység (BE) per milliliterben mérik, a módosított vizsgálatot használva. Az inhibitorok kialakulásának kockázata összefüggésben van a VIII. faktorral végzett kezelés idejével és egyebek között egyes genetikai tényezőkkel, és a kezelési idő első 20 napjában a legmagasabb. Ritkán előfordulhat, hogy az inhibitorok az első 100 kezelési nap után jelennek meg.

Inhibitorok ismételt (alacsony titerszámú) előfordulását figyelték meg az egyik VIII. faktorról a másikkra való áttérés során a korábban több, mint 100 napig kezelt betegeknél, akik anamnézisében

inhibitorok kialakulása szerepelt. Ezért minden gyógyszercseré után minden betegnél az inhibitorok megjelenésének szoros monitorozása javasolt.

Általánosságban, minden VIII. véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerrel kezelt betegnél figyelni kell az inhibitorok esetleges megjelenésére, megfelelő klinikai megfigyelések és laboratóriumi vizsgálatok végzésével.

Amennyiben nem sikerül elérni a plazmában a várt VIII. faktor aktivitást, illetve megfelelő dózissal nem uralható a vérzés, vizsgálni kell a VIII. faktor inhibitor jelenlétét. Azoknál a betegeknél, akiknél magas az inhibitorszint, a VIII. faktorral végzett kezelés nem lehet hatékony, ezért náluk más terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia és a VIII. faktor inhibitorok kezelésében jártas orvosnak kell irányítania.

Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorral végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden Helixate NexGen beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Helixate NexGen egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Helixate NexGen készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Helixate NexGen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedémát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

Haemophilia A-ban szenvedő betegeknél neutralizáló antitestek (inhibitorok) alakulhatnak ki a VIII. faktorról szemben. Ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ezekben az esetekben haemophiliára specializálódott központtal ajánlott kapcsolatba lépni.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/ nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PUP és MTP betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alapján)*		VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PTP betegek és a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok alapján)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

PUP = korábban nem kezelt betegek (previously untreated patients – PUP)

PTP = korábban már kezelt betegek (previously treated patients – PTP)

MTP = minimális kezelésben részesült betegek (minimally treated patients – MTP)

* lásd az alábbi szakaszt

A kiválasztott mellékhatások meghatározása

Inhibitorok kialakulása

Inhibitorok kialakulásáról számoltak be korábban nem kezelt és kezelt (PUP / PTP) betegeknél (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a Helixate NexGen készítményt vérzéses epizódok kezelésére alkalmazták 37, korábban nem kezelt (PUP) betegnél, és 23, minimális mértékben (MTP, ami a meghatározás szerint 4 vagy annál kevesebb napig tartó kezelési napot jelent) kezelt, 2 NE/dl alatti reziduális FVIII:C-vel rendelkező gyermek betegnél. A Helixate NexGen készítménnyel kezelt 37, korábban nem kezelt betegből 5 (14%), a 23, minimális mértékben kezelt gyermek betegből pedig 4 (17%) esetében termelődött inhibitor 20 expozíciós napon belül. Összességében, 60 betegből 9-nél (15%) termelődött inhibitor. Az utánkövetésből egy beteg kiesett, egy betegnél pedig alacsony titerű inhibitor alakult ki a vizsgálatot követő utánkövetés során.

Az egyik obszervációs vizsgálat során az inhibitorképződés incidenciája a súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél 64/183 (37,7%) volt a Helixate NexGen alkalmazása mellett (legfeljebb 75 expozíciós napig tartó utánkövetés során).

A 73, korábban már (a meghatározás szerint 100 napot meghaladó időszakon át) kezelt beteggel végzett négyéves követéses klinikai vizsgálatokban, nem észleltek de-novo termelődő inhibitorokat. A Helixate NexGen készítménnyel – a törzskönyvezést követően több mint 1000 beteg bevonásával – végzett kiterjedt obszervációs vizsgálatokban a következő megfigyelést tették: A korábban már kezelt betegek kevesebb mint 0,2%-ában termelődtek de-novo inhibitorok.

Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhét a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, izületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTI) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTI minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTI normalizálódásának a Helixate NexGen alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a Helixate NexGen folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

Túlérzékenysé

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögféhérvérrel szemben. Az összetevőkkel, pl. a

készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegek esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pontot).

Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy Helixate NexGen-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett Helixate NexGen alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a Helixate NexGen alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérthez.

Eloszlás és elimináció

A Helixate NexGen beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A Helixate NexGen további farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-idej [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Helixate NexGen ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-oktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a Helixate NexGen mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a Helixate NexGen elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin
Nátrium-klorid
Kalcium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Beadáshoz csak a mellékelt készlet használható, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 órás alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 órás kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Helixate NexGen minden egyes csomagolási egysége a következőket tartalmazza:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg (6 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, klór-butil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- egy további csomag, amelynek tartalma:
 - 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
 - 1 db egyszerhasználatos 5 ml-es fecskendő
 - 2 db egyszer használatos alkoholos törlőkendő

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a Helixate NexGen készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A Helixate NexGen por csak a mellékelt oldószerral (2,5 ml injekcióhoz való víz) készíthető el, a mellékelt steril Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz segítségével. Infúzió céljára a készítményt

aszéptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a Helixate NexGen készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Elkészítés után az oldatot a steril, Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz ön kell keresztül szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve). A Helixate NexGen-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1. Általános leírás

Minden injekciós üveg névlegesen 1000 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel

A Helixate NexGen 1000 NE egy millilitere a feloldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz elkészítés után.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A Helixate NexGen fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

A feloldott gyógyszer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

- I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5
- II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) = $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
Vérzés		
Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20-40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30-60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60-100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
Sebészeti beavatkozás		
<i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30-60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80-100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetnek megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző a felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

Folyamatos infúzió

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml).

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A Helixate NexGen segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Helixate NexGen 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

Gyermekek

A Helixate NexGen biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

Inhibitorok jelenléte

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor milliliterenként 10 Bethesda-egységnél (BE) kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitor, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a Helixate NexGen készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Helixate NexGen készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

Folyamatos infúzió

A Helixate NexGen készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra		
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml		
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a Helixate NexGen alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

Az A-típusú haemophiliában szenvedők kezelésének ismert komplikációja a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII. faktor prokoaguláns hatása ellen irányuló IgG immunglobulinok, amelyek plazmaszintjét Bethesda-egység (BE) per milliliterben mérik, a módosított vizsgálatot használva. Az inhibitorok kialakulásának kockázata összefüggésben van a VIII. faktorral végzett kezelés idejével és egyebek között egyes genetikai tényezőkkel, és a kezelési idő első 20 napjában a legmagasabb. Ritkán előfordulhat, hogy az inhibitorok az első 100 kezelési nap után jelennek meg.

Inhibitorok ismételt (alacsony titerszámú) előfordulását figyelték meg az egyik VIII. faktorról a másikkra való áttérés során a korábban több, mint 100 napig kezelt betegeknél, akik anamnézisében

inhibitorok kialakulása szerepelt. Ezért minden gyógyszercseré után minden betegnél az inhibitorok megjelenésének szoros monitorozása javasolt.

Általánosságban, minden VIII. véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerrel kezelt betegnél figyelni kell az inhibitorok esetleges megjelenésére, megfelelő klinikai megfigyelések és laboratóriumi vizsgálatok végzésével.

Amennyiben nem sikerül elérni a plazmában a várt VIII. faktor aktivitást, illetve megfelelő dózissal nem uralható a vérzés, vizsgálni kell a VIII. faktor inhibitor jelenlétét. Azoknál a betegeknél, akiknél magas az inhibitorszint, a VIII. faktorral végzett kezelés nem lehet hatékony, ezért náluk más terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia és a VIII. faktor inhibitorok kezelésében jártas orvosnak kell irányítania.

Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorral végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden Helixate NexGen beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Helixate NexGen egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Helixate NexGen készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Helixate NexGen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedémát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

Haemophilia A-ban szenvedő betegeknél neutralizáló antitestek (inhibitorok) alakulhatnak ki a VIII. faktorról szemben. Ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ezekben az esetekben haemophiliára specializálódott központtal ajánlott kapcsolatba lépni.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/ nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PUP és MTP betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alapján)*		VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PTP betegek és a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok alapján)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

PUP = korábban nem kezelt betegek (previously untreated patients – PUP)

PTP = korábban már kezelt betegek (previously treated patients – PTP)

MTP = minimális kezelésben részesült betegek (minimally treated patients – MTP)

* lásd az alábbi szakaszt

A kiválasztott mellékhatások meghatározása

Inhibitorok kialakulása

Inhibitorok kialakulásáról számoltak be korábban nem kezelt és kezelt (PUP / PTP) betegeknél (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a Helixate NexGen készítményt vérzéses epizódok kezelésére alkalmazták 37, korábban nem kezelt (PUP) betegnél, és 23, minimális mértékben (MTP, ami a meghatározás szerint 4 vagy annál kevesebb napig tartó kezelési napot jelent) kezelt, 2 NE/dl alatti reziduális FVIII:C-vel rendelkező gyermek betegnél. A Helixate NexGen készítménnyel kezelt 37, korábban nem kezelt betegből 5 (14%), a 23, minimális mértékben kezelt gyermek betegből pedig 4 (17%) esetében termelődött inhibitor 20 expozíciós napon belül. Összességében, 60 betegből 9-nél (15%) termelődött inhibitor. Az utánkövetésből egy beteg kiesett, egy betegnél pedig alacsony titerű inhibitor alakult ki a vizsgálatot követő utánkövetés során.

Az egyik obszervációs vizsgálat során az inhibitorképződés incidenciája a súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél 64/183 (37,7%) volt a Helixate NexGen alkalmazása mellett (legfeljebb 75 expozíciós napig tartó utánkövetés során).

A 73, korábban már (a meghatározás szerint 100 napot meghaladó időszakon át) kezelt beteggel végzett négyéves követéses klinikai vizsgálatokban, nem észleltek de-novo termelődő inhibitorokat. A Helixate NexGen készítménnyel – a törzskönyvezést követően több mint 1000 beteg bevonásával – végzett kiterjedt obszervációs vizsgálatokban a következő megfigyelést tették: A korábban már kezelt betegek kevesebb mint 0,2%-ában termelődtek de-novo inhibitorok.

Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhet a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTI) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTI minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTI normalizálódásának a Helixate NexGen alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a Helixate NexGen folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

Túlérzékenység

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögféhérvérrel szemben. Az összetevőkkel, pl. a

készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegek esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pontot).

Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy Helixate NexGen-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett Helixate NexGen alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a Helixate NexGen alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérthez.

Eloszlás és elimináció

A Helixate NexGen beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A Helixate NexGen további farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-idej [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Helixate NexGen ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-oktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a Helixate NexGen mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a Helixate NexGen elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin
Nátrium-klorid
Kalcium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Beadáshoz csak a mellékelt készlet használható, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 órás alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 órás kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Helixate NexGen minden egyes csomagolási egysége a következőket tartalmazza:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg (6 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, klór-butil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- egy további csomag, amelynek tartalma:
 - 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
 - 1 db egyszerhasználatos 5 ml-es fecskendő
 - 2 db egyszer használatos alkoholos törlőkendő

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a Helixate NexGen készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A Helixate NexGen por csak a mellékelt oldószerral (2,5 ml injekcióhoz való víz) készíthető el, a mellékelt steril Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz segítségével. Infúzió céljára a készítményt

aszéptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a Helixate NexGen készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Elkészítés után az oldatot a steril, Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz ön kell keresztül szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve). A Helixate NexGen-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1. Általános leírás

Minden injekciós üveg névlegesen 2000 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel

A Helixate NexGen 2000 NE egy millilitere a feloldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5,0 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz elkészítés után.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A Helixate NexGen fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

A feloldott gyógyszer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

- I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5
- II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) = $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
Vérzés		
Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20-40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30-60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60-100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
Sebészeti beavatkozás		
<i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30-60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80-100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetben megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző a felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

Folyamatos infúzió

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml).

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A Helixate NexGen segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Helixate NexGen 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

Gyermekek

A Helixate NexGen biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

Inhibitorok jelenléte

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor milliliterenként 10 Bethesda-egységnél (BE) kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitor, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a Helixate NexGen készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Helixate NexGen készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

Folyamatos infúzió

A Helixate NexGen készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra		
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml		
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a Helixate NexGen alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

Az A-típusú haemophiliában szenvedők kezelésének ismert komplikációja a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII. faktor prokoaguláns hatása ellen irányuló IgG immunglobulinok, amelyek plazmaszintjét Bethesda-egység (BE) per milliliterben mérik, a módosított vizsgálatot használva. Az inhibitorok kialakulásának kockázata összefüggésben van a VIII. faktorral végzett kezelés idejével és egyebek között egyes genetikai tényezőkkel, és a kezelési idő első 20 napjában a legmagasabb. Ritkán előfordulhat, hogy az inhibitorok az első 100 kezelési nap után jelennek meg.

Inhibitorok ismételt (alacsony titerszámú) előfordulását figyelték meg az egyik VIII. faktorról a másikkra való áttérés során a korábban több, mint 100 napig kezelt betegeknél, akik anamnézisében

inhibitorok kialakulása szerepelt. Ezért minden gyógyszercseré után minden betegnél az inhibitorok megjelenésének szoros monitorozása javasolt.

Általánosságban, minden VIII. véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerrel kezelt betegnél figyelni kell az inhibitorok esetleges megjelenésére, megfelelő klinikai megfigyelések és laboratóriumi vizsgálatok végzésével.

Amennyiben nem sikerül elérni a plazmában a várt VIII. faktor aktivitást, illetve megfelelő dózissal nem uralható a vérzés, vizsgálni kell a VIII. faktor inhibitor jelenlétét. Azoknál a betegeknél, akiknél magas az inhibitorszint, a VIII. faktorral végzett kezelés nem lehet hatékony, ezért náluk más terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia és a VIII. faktor inhibitorok kezelésében jártas orvosnak kell irányítania.

Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorral végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden Helixate NexGen beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Helixate NexGen egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Helixate NexGen készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Helixate NexGen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

Haemophilia A-ban szenvedő betegeknél neutralizáló antitestek (inhibitorok) alakulhatnak ki a VIII. faktorról szemben. Ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ezekben az esetekben haemophiliára specializálódott központtal ajánlott kapcsolatba lépni.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/ nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PUP és MTP betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alapján)*		VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PTP betegek és a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok alapján)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

PUP = korábban nem kezelt betegek (previously untreated patients – PUP)

PTP = korábban már kezelt betegek (previously treated patients – PTP)

MTP = minimális kezelésben részesült betegek (minimally treated patients – MTP)

* lásd az alábbi szakaszt

A kiválasztott mellékhatások meghatározása

Inhibitorok kialakulása

Inhibitorok kialakulásáról számoltak be korábban nem kezelt és kezelt (PUP / PTP) betegeknél (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a Helixate NexGen készítményt vérzékes epizódok kezelésére alkalmazták 37, korábban nem kezelt (PUP) betegnél, és 23, minimális mértékben (MTP, ami a meghatározás szerint 4 vagy annál kevesebb napig tartó kezelési napot jelent) kezelt, 2 NE/dl alatti reziduális FVIII:C-vel rendelkező gyermek betegnél. A Helixate NexGen készítménnyel kezelt 37, korábban nem kezelt betegből 5 (14%), a 23, minimális mértékben kezelt gyermek betegből pedig 4 (17%) esetében termelődött inhibitor 20 expozíciós napon belül. Összességében, 60 betegből 9-nél (15%) termelődött inhibitor. Az utánkövetésből egy beteg kiesett, egy betegnél pedig alacsony titerű inhibitor alakult ki a vizsgálatot követő utánkövetés során.

Az egyik obszervációs vizsgálat során az inhibitorképződés incidenciája a súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél 64/183 (37,7%) volt a Helixate NexGen alkalmazása mellett (legfeljebb 75 expozíciós napig tartó utánkövetés során).

A 73, korábban már (a meghatározás szerint 100 napot meghaladó időszakon át) kezelt beteggel végzett négyéves követéses klinikai vizsgálatokban, nem észleltek de-novo termelődő inhibitorokat. A Helixate NexGen készítménnyel – a törzskönyvezést követően több mint 1000 beteg bevonásával – végzett kiterjedt obszervációs vizsgálatokban a következő megfigyelést tették: A korábban már kezelt betegek kevesebb mint 0,2%-ában termelődtek de-novo inhibitorok.

Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhet a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTT) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTT minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTT normalizálódásának a Helixate NexGen alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a Helixate NexGen folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

Túlérzékenység

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögféhérvérrel szemben. Az összetevőkkel, pl. a

készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegek esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pontot).

Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy Helixate NexGen-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett Helixate NexGen alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a Helixate NexGen alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérthez.

Eloszlás és elimináció

A Helixate NexGen beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorrólhoz, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A Helixate NexGen további farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-idej [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Helixate NexGen ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-oktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a Helixate NexGen mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a Helixate NexGen elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin
Nátrium-klorid
Kalcium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Beadáshoz csak a mellékelt készlet használható, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 órás alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 órás kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Helixate NexGen minden egyes csomagolási egysége a következőket tartalmazza:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg (6 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, klór-butil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- egy további csomag, amelynek tartalma:
 - 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
 - 1 db egyszerhasználatos 5 ml-es fecskendő
 - 2 db egyszer használatos alkoholos törlőkendő

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a Helixate NexGen készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A Helixate NexGen por csak a mellékelt oldószerral (5,0 ml injekcióhoz való víz) készíthető el, a mellékelt steril Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz segítségével. Infúzió céljára a készítményt

aszéptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a Helixate NexGen készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Elkészítés után az oldatot a steril, Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz ön kell keresztül szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve). A Helixate NexGen-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1. Általános leírás

Minden injekciós üveg névlegesen 3000 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel

A Helixate NexGen 3000 NE egy millilitere a feloldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5,0 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz elkészítés után.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A Helixate NexGen fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

A feloldott gyógyszer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

- I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5
- II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) = $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
Vérzés		
Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20-40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30-60	Az infúzió 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60-100	Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
Sebészeti beavatkozás		
<i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30-60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80-100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8-24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetben megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző a felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

Folyamatos infúzió

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml).

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A Helixate NexGen segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

Prophylaxis

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE Helixate NexGen 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

Gyermekek

A Helixate NexGen biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

Inhibitorok jelenléte

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor milliliterenként 10 Bethesda-egységnél (BE) kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitorot, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a Helixate NexGen készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Helixate NexGen készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

Folyamatos infúzió

A Helixate NexGen készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9 0,45 0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a Helixate NexGen alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

Inhibitorok

Az A-típusú haemophiliában szenvedők kezelésének ismert komplikációja a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII. faktor prokoaguláns hatása ellen irányuló IgG immunglobulinok, amelyek plazmaszintjét Bethesda-egység (BE) per milliliterben mérik, a módosított vizsgálatot használva. Az inhibitorok kialakulásának kockázata összefüggésben van a VIII. faktorral végzett kezelés idejével és egyebek között egyes genetikai tényezőkkel, és a kezelési idő első 20 napjában a legmagasabb. Ritkán előfordulhat, hogy az inhibitorok az első 100 kezelési nap után jelennek meg.

Inhibitorok ismételt (alacsony titerszámú) előfordulását figyelték meg az egyik VIII. faktorról a másikkra való áttérés során a korábban több, mint 100 napig kezelt betegeknél, akik anamnézisében

inhibitorok kialakulása szerepelt. Ezért minden gyógyszercsere után minden betegnél az inhibitorok megjelenésének szoros monitorozása javasolt.

Általánosságban, minden VIII. véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerrel kezelt betegnél figyelni kell az inhibitorok esetleges megjelenésére, megfelelő klinikai megfigyelések és laboratóriumi vizsgálatok végzésével.

Amennyiben nem sikerül elérni a plazmában a várt VIII. faktor aktivitást, illetve megfelelő dózissal nem uralható a vérzés, vizsgálni kell a VIII. faktor inhibitor jelenlétét. Azoknál a betegeknél, akiknél magas az inhibitorszint, a VIII. faktorral végzett kezelés nem lehet hatékony, ezért náluk más terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia és a VIII. faktor inhibitorok kezelésében jártas orvosnak kell irányítania.

Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorral végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden Helixate NexGen beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Helixate NexGen egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Helixate NexGen készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Helixate NexGen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

Haemophilia A-ban szenvedő betegeknél neutralizáló antitestek (inhibitorok) alakulhatnak ki a VIII. faktorról szemben. Ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ezekben az esetekben haemophiliára specializálódott központtal ajánlott kapcsolatba lépni.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/ nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PUP és MTP betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alapján)*		VIII-as faktor inhibitorok kialakulása (PTP betegek és a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok alapján)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

PUP = korábban nem kezelt betegek (previously untreated patients – PUP)

PTP = korábban már kezelt betegek (previously treated patients – PTP)

MTP = minimális kezelésben részesült betegek (minimally treated patients – MTP)

* lásd az alábbi szakaszt

A kiválasztott mellékhatások meghatározása

Inhibitorok kialakulása

Inhibitorok kialakulásáról számoltak be korábban nem kezelt és kezelt (PUP / PTP) betegeknél (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a Helixate NexGen készítményt vérzéses epizódok kezelésére alkalmazták 37, korábban nem kezelt (PUP) betegnél, és 23, minimális mértékben (MTP, ami a meghatározás szerint 4 vagy annál kevesebb napig tartó kezelési napot jelent) kezelt, 2 NE/dl alatti reziduális FVIII:C-vel rendelkező gyermek betegnél. A Helixate NexGen készítménnyel kezelt 37, korábban nem kezelt betegből 5 (14%), a 23, minimális mértékben kezelt gyermek betegből pedig 4 (17%) esetében termelődött inhibitor 20 expozíciós napon belül. Összességében, 60 betegből 9-nél (15%) termelődött inhibitor. Az utánkövetésből egy beteg kiesett, egy betegnél pedig alacsony titerű inhibitor alakult ki a vizsgálatot követő utánkövetés során.

Az egyik obszervációs vizsgálat során az inhibitorképződés incidenciája a súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél 64/183 (37,7%) volt a Helixate NexGen alkalmazása mellett (legfeljebb 75 expozíciós napig tartó utánkövetés során).

A 73, korábban már (a meghatározás szerint 100 napot meghaladó időszakon át) kezelt beteggel végzett négyéves követéses klinikai vizsgálatokban, nem észleltek de-novo termelődő inhibitorokat. A Helixate NexGen készítménnyel – a törzskönyvezést követően több mint 1000 beteg bevonásával – végzett kiterjedt obszervációs vizsgálatokban a következő megfigyelést tették: A korábban már kezelt betegek kevesebb mint 0,2%-ában termelődtek de-novo inhibitorok.

Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhét a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTI) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTI minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTI normalizálódásának a Helixate NexGen alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a Helixate NexGen folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

Túlérzékenységek

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögféhérvérrel szemben. Az összetevőkkel, pl. a

készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegek esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pontot).

Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy Helixate NexGen-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett Helixate NexGen alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a Helixate NexGen alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérthez.

Eloszlás és elimináció

A Helixate NexGen beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorrólhoz, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A Helixate NexGen további farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-idej [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozásokon átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Helixate NexGen ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-oktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a Helixate NexGen mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a Helixate NexGen elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin
Nátrium-klorid
Kalcium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Beadáshoz csak a mellékelt készlet használható, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 órás alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 órás kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Helixate NexGen minden egyes csomagolási egysége a következőket tartalmazza:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg (6 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, klór-butil gumidugóval és alumínium kupakkal)
- egy további csomag, amelynek tartalma:
 - 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
 - 1 db egyszerhasználatos 5 ml-es fecskendő
 - 2 db egyszer használatos alkoholos törlőkendő

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a Helixate NexGen készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A Helixate NexGen por csak a mellékelt oldószerral (5,0 ml injekcióhoz való víz) készíthető el, a mellékelt steril Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz segítségével. Infúzió céljára a készítményt

aszéptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a Helixate NexGen készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Elkészítés után az oldatot a steril, Mix2Vial szűrővel ellátott áttöltő eszköz ön kell keresztül szívni a steril, eldobható fecskendőbe (mindkettő mellékelve). A Helixate NexGen-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE alfa-oktokog (feloldás után 100 NE/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.

1 db 2,5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Helixate NexGen 250

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Helixate NexGen 250 NE por oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE alfa-oktokog (feloldás után 100 NE/ml).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,5 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Helixate NexGen feloldásához, lásd a betegtájékoztatót. Az injekciós üveg teljes tartalma felhasználandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 500 NE alfa-oktokog (feloldás után 200 NE/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.

1 db 2,5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Helixate NexGen 500

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Helixate NexGen 500 NE por oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE alfa-oktokog (feloldás után 200 NE/ml).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,5 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Helixate NexGen feloldásához, lásd a betegtájékoztatót. Az injekciós üveg teljes tartalma felhasználandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.

1 db 2,5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/00/144/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA
--

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Helixate NexGen 1000

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Helixate NexGen 1000 NE por oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,5 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Helixate NexGen feloldásához, lásd a betegtájékoztatót. Az injekciós üveg teljes tartalma felhasználandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 2000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.

1 db 5,0 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/144/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Helixate NexGen 2000

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Helixate NexGen 2000 NE por oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5,0 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Helixate NexGen feloldásához, lásd a betegtájékoztatót. Az injekciós üveg teljes tartalma felhasználandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5,0 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 3000 NE alfa-oktokog (feloldás után 600 NE/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.
1 db 5,0 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni! Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/00/144/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA
--

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Helixate NexGen 3000

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Helixate NexGen 3000 NE por oldatos injekcióhoz

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3000 NE alfa-oktokog (feloldás után 600 NE/ml).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5,0 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Helixate NexGen feloldásához, lásd a betegtájékoztatót. Az injekciós üveg teljes tartalma felhasználandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5,0 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Helixate NexGen 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 250 NE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Helixate NexGen 250 NE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 250 NE készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Helixate NexGen 250 NE készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 250 NE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Helixate NexGen 250 NE rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A Helixate NexGen vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Az injekciós üveg száraz, fehér vagy halványsárga port, illetve masszát, valamint injekcióhoz való vizet tartalmaz, melyet az injekciós üveg tartalmának feloldásához kell felhasználni.

A port tartalmazó injekciós üveg tartalma 250 NE (Nemzetközi Egység) alfa-oktokog. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 100 NE/ml alfa-oktokogot tartalmaz.

2. Tudnivalók Helixate NexGen 250 NE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Helixate NexGen 250 NE készítményt,

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Helixate NexGen 250 NE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Helixate NexGen 250 NE fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.
- Ha a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz. Előfordulhat, hogy a VIII. faktor hatását gátló anyagok (inhibitorok) alakultak ki, és orvosának ezt laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőriznie. A VIII. faktor inhibitorai a vérben lévő ellenanyagok, amelyek gátolják az alkalmazott VIII. faktor hatását. Ezáltal a VIII. faktor kevésbé hatékonyan előzi meg és szünteti meg a vérzést.
- Ha Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- Ha korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Amennyiben a Helixate NexGen beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség, akkor kezelőorvosának mérlegelnie kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázatát.

Egyéb gyógyszerek és a Helixate NexGen 250 NE

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

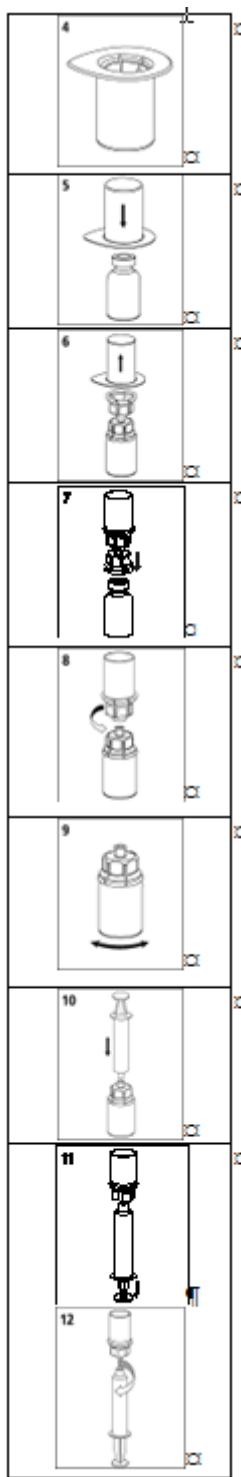
A Helixate NexGen 250 NE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 250 NE készítményt?

- Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ezt a gyógyszert csak intravénásan (vénába) szabad beadni, és feloldás után 3 órán belül fel kell használni.

- A feloldás és alkalmazás során aszeptikus (tiszt és csíramentes) környezetre van szüksége. Csak a készítményhez mellékelt orvosi eszközöket használja ezen gyógyszer feloldásához és alkalmazásához. Ha ezek az összetevők nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.
- Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.
- Ez a gyógyszer nem keverhető más infúziós oldattal. Zavaros vagy látható szemcséket tartalmazó oldatot nem szabad használni. Kövesse az orvos utasításait és útmutatóként használja az alábbiakat:



1. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.
2. Mindkét bontatlan injekciós üveget melegítse a tenyerében kellemes (37°C-nál nem magasabb) hőmérsékletre.
3. A terméket és az oldószert tartalmazó injekciós üveg lepattintható kupakjainak középső részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje le a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.
4. A fedőfólia lehúzásával nyissa ki a Mix2Vial csomagot. **Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buboréksomagolásból!**
5. Helyezze az oldószert tartalmazó injekciós üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa szorosan. Fogja meg a Mix2Vial-t a buboréksomagolással együtt, és a kék adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** az oldószert tartalmazó injekciós üveg dugóján át.
6. Óvatosan távolítsa el a Mix2Vial buboréksomagolását oly módon, hogy megfogja a peremét és **függőlegesen** felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buboréksomagolást húzza el, és nem a Mix2Vial áttöltőeszközt.
7. A készítményt tartalmazó injekciós üveget helyezze egy sima, szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial áttöltő eszközzel együtt fordítsa meg, és az átlátszó adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** a készítményt tartalmazó injekciós üveg dugóján át. Az oldószer automatikusan átfolyik a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
8. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeres üveghez csatlakozó részét, és óvatosan csavarja szét két részre. Távolítsa el az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rá rögzített kék Mix2Vial adapterrel együtt.
9. Óvatosan mozgassa körbe-körbe a készítményt tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó átlátszó adapterrel együtt, amíg a készítmény teljesen feloldódott. Ne rázza fel az üveget. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható szemcséket tartalmaz, vagy zavaros.
10. Szívjon levegőt egy üres, steril fecskendőbe. Miközben a készítményt tartalmazó injekciós üveg függőlegesen áll, csatlakoztassa a fecskendőt a Mix2Vial Luer-Lock csatlakozójához. Nyomjon levegőt a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.
12. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és válassza le az átlátszó Mix2Vial adaptert a fecskendőről. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik a fecskendőből.
13. Tegye fel az érszorító gumit.
14. Döntse el, hova adja be az injekciót, és fertőtlenítse le a szúrás helyét.
15. Szúrja át a vénát és rögzítse a vénapunkcióra szolgáló készletet ragtapasszal.
16. Hagyja, hogy a vér visszaáramoljon a vénapunkcióra szolgáló készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldattal teli fecskendőhöz. Ügyeljen arra, hogy a fecskendőbe ne kerüljön vér.

17. Távolítsa el az érszorító gumit.
18. Néhány perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége olyan legyen, ami Önnek kényelmes, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.
19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon egy új, a fent leírt módon feloldott készítménnyel töltött fecskendőt.
20. Ha újabb adag beadása nem szükséges, távolítsa el a vénapunkcióra szolgáló készletet és a fecskendőt. Nyújtott karján körülbelül 2 percig szorítson egy géz- vagy vattagombócot az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést a sebre.

Vérzés kezelése

A Helixate NexGen 250 NE alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát több tényező befolyásolja, pl. a testtömeg, a hemofília súlyossága, a vérzés helye és súlyossága, az inhibitorok megléte és mennyisége, valamint a szükséges VIII. faktor szint.

Orvosa kiszámítja a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérben. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adagra lehet szükség, különösen az első adag esetében.

Vérzés megelőzése

Ha ezt a gyógyszert a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Ha a vérzés nem állítható el

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérben VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Inhibitorok jelenléte

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérben VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

A beadás sebessége

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injekciós sebesség: 2 ml/perc).

A kezelés időtartama

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia.

A Helixate NexGen készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 250 NE készítményt alkalmazott

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 250 NE készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Helixate NexGen 250 NE készítményt

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abba kívánja hagyni a Helixate NexGen 250 NE alkalmazását

Ne hagyja abba a Helixate NexGen 250 NE alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A lehetséges mellékhatások részletes felsorolása:

Nagyon gyakori:

mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Gyakori

mellékhatások: 10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

Nem gyakori:

mellékhatások: 100 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Ritka

mellékhatások: 1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

Nem ismert:

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- az ízérzékelés zavara

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió beadását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

Ellenanyagok (Inhibitorok)

Az A-típusú hemofíliával kezelt betegeknél ismert szövődmény a VIII. faktorra szembeni semlegesítő ellenanyagok kialakulása (inhibitorok). Lehetséges, hogy orvosa laboratóriumi vizsgálatok végzését kéri az inhibitorok kialakulásának ellenőrzése érdekében.

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Helixate NexGen 250 NE készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A címkén jelzett lejárati időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárati dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárati dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Helixate NexGen 250 NE készítmény

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. humán véralvadási faktor (alfa-oktokog).

Egyéb összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (lásd a 2. pont végét).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz, sterilizált.

Milyen a Helixate NexGen 250 NE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Helixate NexGen 250 NE készítmény kiszerelése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta. A Helixate NexGen 250 NE minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma : {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Helixate NexGen 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 500 NE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Helixate NexGen 500 NE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 500 NE készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Helixate NexGen 500 NE készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 500 NE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Helixate NexGen 500 NE rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A Helixate NexGen vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Az injekciós üveg száraz, fehér vagy halványsárga port, illetve masszát, valamint injekcióhoz való vizet tartalmaz, melyet az injekciós üveg tartalmának feloldásához kell felhasználni.

A port tartalmazó injekciós üveg tartalma 500 NE (Nemzetközi Egység) alfa-oktokog. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 200 NE/ml alfa-oktokogot tartalmaz.

2. Tudnivalók Helixate NexGen 500 NE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Helixate NexGen 500 NE készítményt,

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Helixate NexGen 500 NE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Helixate NexGen 500 NE fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.
- Ha a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz. Előfordulhat, hogy a VIII. faktor hatását gátló anyagok (inhibitorok) alakultak ki, és orvosának ezt laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőriznie. A VIII. faktor inhibitorai a vérben lévő ellenanyagok, amelyek gátolják az alkalmazott VIII. faktor hatását. Ezáltal a VIII. faktor kevésbé hatékonyan előzi meg és szünteti meg a vérzést.
- Ha Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- Ha korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Amennyiben a Helixate NexGen beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség, akkor kezelőorvosának mérlegelnie kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázatát.

Egyéb gyógyszerek és a Helixate NexGen 500 NE

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

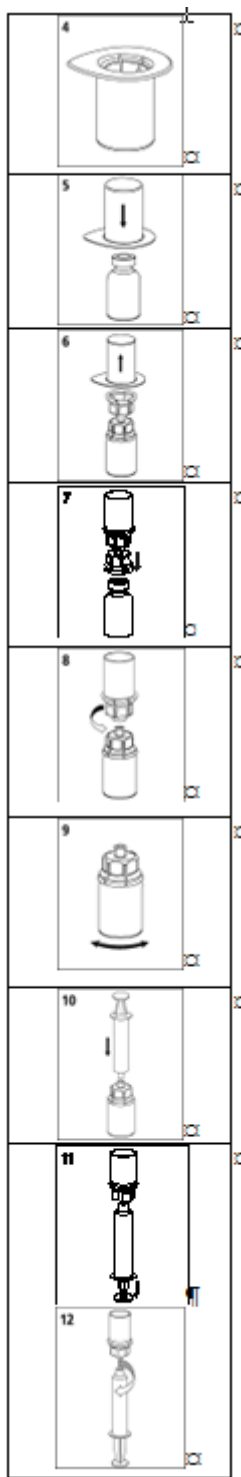
A Helixate NexGen 500 NE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 500 NE készítményt?

- Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ezt a gyógyszert csak intravénásan (vénába) szabad beadni, és feloldás után 3 órán belül fel kell használni.

- A feloldás és alkalmazás során aszeptikus (tiszt és csírámentes) környezetre van szüksége. Csak a készítményhez mellékelt orvosi eszközöket használja ezen gyógyszer feloldásához és alkalmazásához. Ha ezek az összetevők nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.
- Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.
- Ez a gyógyszer nem keverhető más infúziós oldattal. Zavaros vagy látható szemcséket tartalmazó oldatot nem szabad használni. Kövesse az orvos utasításait és útmutatóként használja az alábbiakat:



1. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.
2. Mindkét bontatlan injekciós üveget melegítse a tenyerében kellemes (37°C-nál nem magasabb) hőmérsékletre.
3. A terméket és az oldószert tartalmazó injekciós üveg lepattintható kupakjainak középső részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje le a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.
4. A fedőfólia lehúzásával nyissa ki a Mix2Vial csomagot. **Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buborékcsomagolásból!**
5. Helyezze az oldószert tartalmazó injekciós üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa szorosan. Fogja meg a Mix2Vial-t a buborékcsomagolással együtt, és a kék adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** az oldószert tartalmazó injekciós üveg dugóján át.
6. Óvatosan távolítsa el a Mix2Vial buborékcsomagolását oly módon, hogy megfogja a peremét és **függőlegesen** felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buborékcsomagolást húzza el, és nem a Mix2Vial áttöltőeszközt.
7. A készítményt tartalmazó injekciós üveget helyezze egy sima, szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial áttöltő eszközzel együtt fordítsa meg, és az átlátszó adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** a készítményt tartalmazó injekciós üveg dugóján át. Az oldószer automatikusan átfolyik a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
8. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeres üveghez csatlakozó részét, és óvatosan csavarja szét két részre. Távolítsa el az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rá rögzített kék Mix2Vial adapterrel együtt.
9. Óvatosan mozgassa körbe-körbe a készítményt tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó átlátszó adapterrel együtt, amíg a készítmény teljesen feloldódott. Ne rázza fel az üveget. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható szemcséket tartalmaz, vagy zavaros.
10. Szívjon levegőt egy üres, steril fecskendőbe. Miközben a készítményt tartalmazó injekciós üveg függőlegesen áll, csatlakoztassa a fecskendőt a Mix2Vial Luer-Lock csatlakozójához. Nyomjon levegőt a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.
12. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és válassza le az átlátszó Mix2Vial adaptert a fecskendőről. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik a fecskendőből.
13. Tegye fel az érszorító gumit.
14. Döntse el, hova adja be az injekciót, és fertőtlenítse le a szúrás helyét.
15. Szúrja át a vénát és rögzítse a vénapunkcióra szolgáló készletet ragtapasszal.
16. Hagyja, hogy a vér visszaáramoljon a vénapunkcióra szolgáló készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldattal teli fecskendőhöz. Ügyeljen arra, hogy a fecskendőbe ne kerüljön vér.

17. Távolítsa el az érszorító gumit.
18. Néhány perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége olyan legyen, ami Önnek kényelmes, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.
19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon egy új, a fent leírt módon feloldott készítménnyel töltött fecskendőt.
20. Ha újabb adag beadása nem szükséges, távolítsa el a vénapunkcióra szolgáló készletet és a fecskendőt. Nyújtott karján körülbelül 2 percig szorítson egy géz- vagy vattagombócot az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést a sebre.

Vérzés kezelése

A Helixate NexGen 500 NE alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát több tényező befolyásolja, pl. a testtömeg, a hemofília súlyossága, a vérzés helye és súlyossága, az inhibitorok megléte és mennyisége, valamint a szükséges VIII. faktor szint.

Orvosa kiszámítja a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adagra lehet szükség, különösen az első adag esetében.

Vérzés megelőzése

Ha ezt a gyógyszert a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Ha a vérzés nem állítható el

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérében VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Inhibitorok jelenléte

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérében VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

A beadás sebessége

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injekálási sebesség: 2 ml/perc).

A kezelés időtartama

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia.

A Helixate NexGen készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 500 NE készítményt alkalmazott

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 500 NE készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Helixate NexGen 500 NE készítményt

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abba kívánja hagyni a Helixate NexGen 500 NE alkalmazását

Ne hagyja abba a Helixate NexGen 500 NE alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A lehetséges mellékhatások részletes felsorolása:

Nagyon gyakori:

mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Gyakori

mellékhatások: 10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

Nem gyakori:

mellékhatások: 100 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Ritka

mellékhatások: 1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

Nem ismert:

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- az ízérzékelés zavara

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió beadását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

Ellenanyagok (Inhibitorok)

Az A-típusú hemofíliával kezelt betegeknél ismert szövődmény a VIII. faktorra szembeni semlegesítő ellenanyagok kialakulása (inhibitorok). Lehetséges, hogy orvosa laboratóriumi vizsgálatok végzését kéri az inhibitorok kialakulásának ellenőrzése érdekében.

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Helixate NexGen 500 NE készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A címkén jelzett lejárati időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárati dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárati dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Helixate NexGen 500 NE készítmény

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. humán véralvadási faktor (alfa-oktokog).

Egyéb összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (lásd a 2. pont végét).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz, sterilizált.

Milyen a Helixate NexGen 500 NE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Helixate NexGen 500 NE készítmény kiszerelése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta. A Helixate NexGen 500 NE minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma : {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Helixate NexGen 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 1000 NE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Helixate NexGen 1000 NE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 1000 NE készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Helixate NexGen 1000 NE készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 1000 NE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Helixate NexGen 1000 NE rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A Helixate NexGen vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Az injekciós üveg száraz, fehér vagy halványsárga port, illetve masszát, valamint injekcióhoz való vizet tartalmaz, melyet az injekciós üveg tartalmának feloldásához kell felhasználni.

A port tartalmazó injekciós üveg tartalma 1000 NE (Nemzetközi Egység) alfa-oktokog. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 400 NE/ml alfa-oktokogot tartalmaz.

2. Tudnivalók Helixate NexGen 1000 NE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Helixate NexGen 1000 NE készítményt,

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Helixate NexGen 1000 NE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Helixate NexGen 1000 NE fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.
- Ha a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz. Előfordulhat, hogy a VIII. faktor hatását gátló anyagok (inhibitorok) alakultak ki, és orvosának ezt laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőriznie. A VIII. faktor inhibitorai a vérben lévő ellenanyagok, amelyek gátolják az alkalmazott VIII. faktor hatását. Ezáltal a VIII. faktor kevésbé hatékonyan előzi meg és szünteti meg a vérzést.
- Ha Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- Ha korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Amennyiben a Helixate NexGen beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség, akkor kezelőorvosának mérlegelnie kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázatát.

Egyéb gyógyszerek és a Helixate NexGen 1000 NE

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

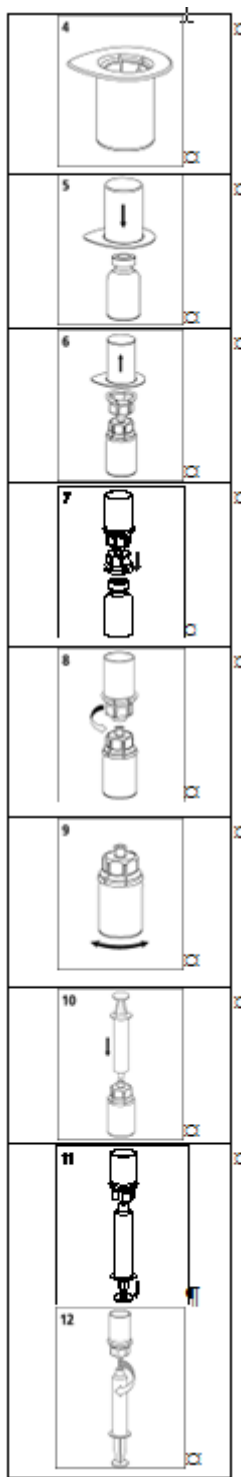
A Helixate NexGen 1000 NE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 1000 NE készítményt?

- Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ezt a gyógyszert csak intravénásan (vénába) szabad beadni, és feloldás után 3 órán belül fel kell használni.

- A feloldás és alkalmazás során aszeptikus (tiszt és csírámentes) környezetre van szüksége. Csak a készítményhez mellékelt orvosi eszközöket használja ezen gyógyszer feloldásához és alkalmazásához. Ha ezek az összetevők nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.
- Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.
- Ez a gyógyszer nem keverhető más infúziós oldattal. Zavaros vagy látható szemcséket tartalmazó oldatot nem szabad használni. Kövesse az orvos utasításait és útmutatóként használja az alábbiakat:



1. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.
2. Mindkét bontatlan injekciós üveget melegítse a tenyerében kellemes (37°C-nál nem magasabb) hőmérsékletre.
3. A terméket és az oldószert tartalmazó injekciós üveg lepattintható kupakjainak középső részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje le a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.
4. A fedőfólia lehúzásával nyissa ki a Mix2Vial csomagot. **Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buborékcsomagolásból!**
5. Helyezze az oldószert tartalmazó injekciós üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa szorosan. Fogja meg a Mix2Vial-t a buborékcsomagolással együtt, és a kék adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** az oldószert tartalmazó injekciós üveg dugóján át.
6. Óvatosan távolítsa el a Mix2Vial buborékcsomagolását oly módon, hogy megfogja a peremét és **függőlegesen** felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buborékcsomagolást húzza el, és nem a Mix2Vial áttöltőeszközt.
7. A készítményt tartalmazó injekciós üveget helyezze egy sima, szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial áttöltő eszközzel együtt fordítsa meg, és az átlátszó adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** a készítményt tartalmazó injekciós üveg dugóján át. Az oldószer automatikusan átfolyik a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
8. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeres üveghez csatlakozó részét, és óvatosan csavarja szét két részre. Távolítsa el az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rá rögzített kék Mix2Vial adapterrel együtt.
9. Óvatosan mozgassa körbe-körbe a készítményt tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó átlátszó adapterrel együtt, amíg a készítmény teljesen feloldódott. Ne rázza fel az üveget. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható szemcséket tartalmaz, vagy zavaros.
10. Szívjon levegőt egy üres, steril fecskendőbe. Miközben a készítményt tartalmazó injekciós üveg függőlegesen áll, csatlakoztassa a fecskendőt a Mix2Vial Luer-Lock csatlakozójához. Nyomjon levegőt a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.
12. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és válassza le az átlátszó Mix2Vial adaptert a fecskendőről. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik fecskendőből.
13. Tegye fel az érszorító gumit.
14. Döntse el, hova adja be az injekciót, és fertőtlenítse le a szúrás helyét.
15. Szúrja át a vénát és rögzítse a vénapunkcióra szolgáló készletet ragtapasszal.
16. Hagyja, hogy a vér visszaáramoljon a vénapunkcióra szolgáló készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldattal teli fecskendőhöz. Ügyeljen arra, hogy a fecskendőbe ne kerüljön vér.

17. Távolítsa el az érszorító gumit.
18. Néhány perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége olyan legyen, ami Önnek kényelmes, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.
19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon egy új, a fent leírt módon feloldott készítménnyel töltött fecskendőt.
20. Ha újabb adag beadása nem szükséges, távolítsa el a vénapunkcióra szolgáló készletet és a fecskendőt. Nyújtott karján körülbelül 2 percig szorítson egy géz- vagy vattagombócot az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést a sebre.

Vérzés kezelése

A Helixate NexGen 1000 NE alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát több tényező befolyásolja, pl. a testtömeg, a hemofília súlyossága, a vérzés helye és súlyossága, az inhibitorok megléte és mennyisége, valamint a szükséges VIII. faktor szint.

Orvosa kiszámítja a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérben. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adagra lehet szükség, különösen az első adag esetében.

Vérzés megelőzése

Ha ezt a gyógyszert a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Ha a vérzés nem állítható el

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérben VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Inhibitorok jelenléte

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérben VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

A beadás sebessége

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injektálási sebesség: 2 ml/perc).

A kezelés időtartama

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia.

A Helixate NexGen készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 1000 NE készítményt alkalmazott

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 1000 NE készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Helixate NexGen 1000 NE készítményt

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abba kívánja hagyni a Helixate NexGen 1000 NE alkalmazását

Ne hagyja abba a Helixate NexGen 1000 NE alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A lehetséges mellékhatások részletes felsorolása:

Nagyon gyakori:

mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Gyakori

mellékhatások: 10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

Nem gyakori:

mellékhatások: 100 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Ritka

mellékhatások: 1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

Nem ismert:

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- az ízérzékelés zavara

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió beadását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

Ellenanyagok (Inhibitorok)

Az A-típusú hemofíliával kezelt betegeknél ismert szövődmény a VIII. faktorra szembeni semlegesítő ellenanyagok kialakulása (inhibitorok). Lehetséges, hogy orvosa laboratóriumi vizsgálatok végzését kéri az inhibitorok kialakulásának ellenőrzése érdekében.

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Helixate NexGen 1000 NE készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A címkén jelzett lejárati időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárati dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárati dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Helixate NexGen 1000 NE készítmény

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. humán véralvadási faktor (alfa-oktokog).

Egyéb összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (lásd a 2. pont végét).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz, sterilizált.

Milyen a Helixate NexGen 1000 NE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Helixate NexGen 1000 NE készítmény kiszerezése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta. A Helixate NexGen 1000 NE minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma : {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Helixate NexGen 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 2000 NE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Helixate NexGen 2000 NE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 2000 NE készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Helixate NexGen 2000 NE készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 2000 NE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Helixate NexGen 2000 NE rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A Helixate NexGen vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Az injekciós üveg száraz, fehér vagy halványsárga port, illetve masszát, valamint injekcióhoz való vizet tartalmaz, melyet az injekciós üveg tartalmának feloldásához kell felhasználni.

A port tartalmazó injekciós üveg tartalma 2000 NE (Nemzetközi Egység) alfa-oktokog. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 400 NE/ml alfa-oktokogot tartalmaz.

2. Tudnivalók Helixate NexGen 2000 NE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Helixate NexGen 2000 NE készítményt,

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Helixate NexGen 2000 NE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Helixate NexGen 2000 NE fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.
- Ha a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz. Előfordulhat, hogy a VIII. faktor hatását gátló anyagok (inhibitorok) alakultak ki, és orvosának ezt laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőriznie. A VIII. faktor inhibitorai a vérben lévő ellenanyagok, amelyek gátolják az alkalmazott VIII. faktor hatását. Ezáltal a VIII. faktor kevésbé hatékonyan előzi meg és szünteti meg a vérzést.
- Ha Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- Ha korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Amennyiben a Helixate NexGen beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség, akkor kezelőorvosának mérlegelnie kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázatát.

Egyéb gyógyszerek és a Helixate NexGen 2000 NE

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

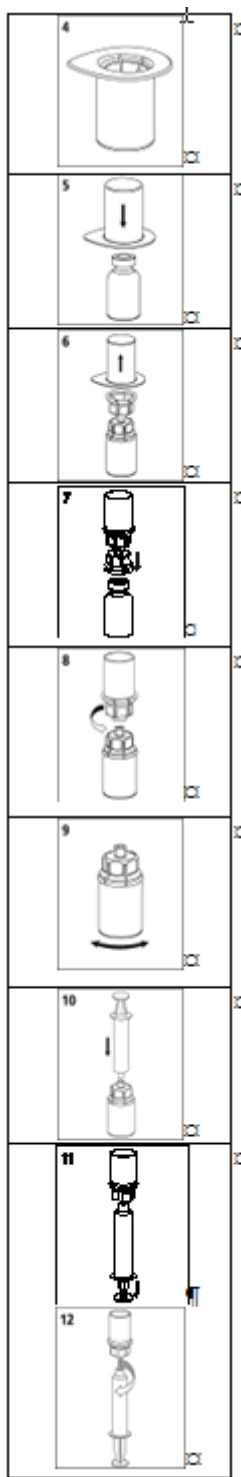
A Helixate NexGen 2000 NE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 2000 NE készítményt?

- Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ezt a gyógyszert csak intravénásan (vénába) szabad beadni, és feloldás után 3 órán belül fel kell használni.

- A feloldás és alkalmazás során aszeptikus (tiszt és csírámentes) környezetre van szüksége. Csak a készítményhez mellékelt orvosi eszközöket használja ezen gyógyszer feloldásához és alkalmazásához. Ha ezek az összetevők nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.
- Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.
- Ez a gyógyszer nem keverhető más infúziós oldattal. Zavaros vagy látható szemcséket tartalmazó oldatot nem szabad használni. Kövesse az orvos utasításait és útmutatóként használja az alábbiakat:



1. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.
2. Mindkét bontatlan injekciós üveget melegítse a tenyerében kellemes (37°C-nál nem magasabb) hőmérsékletre.
3. A terméket és az oldószert tartalmazó injekciós üveg lepattintható kupakjainak középső részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje le a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.
4. A fedőfólia lehúzásával nyissa ki a Mix2Vial csomagot. **Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buboréksomagolásból!**
5. Helyezze az oldószert tartalmazó injekciós üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa szorosan. Fogja meg a Mix2Vial-t a buboréksomagolással együtt, és a kék adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** az oldószert tartalmazó injekciós üveg dugóján át.
6. Óvatosan távolítsa el a Mix2Vial buboréksomagolását oly módon, hogy megfogja a peremét és **függőlegesen** felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buboréksomagolást húzza el, és nem a Mix2Vial áttöltőeszközt.
7. A készítményt tartalmazó injekciós üveget helyezze egy sima, szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial áttöltő eszközzel együtt fordítsa meg, és az átlátszó adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** a készítményt tartalmazó injekciós üveg dugóján át. Az oldószer automatikusan átfolyik a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
8. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeres üveghez csatlakozó részét, és óvatosan csavarja szét két részre. Távolítsa el az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rá rögzített kék Mix2Vial adapterrel együtt.
9. Óvatosan mozgassa körbe-körbe a készítményt tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó átlátszó adapterrel együtt, amíg a készítmény teljesen feloldódott. Ne rázza fel az üveget. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható szemcséket tartalmaz, vagy zavaros.
10. Szívjon levegőt egy üres, steril fecskendőbe. Miközben a készítményt tartalmazó injekciós üveg függőlegesen áll, csatlakoztassa a fecskendőt a Mix2Vial Luer-Lock csatlakozójához. Nyomjon levegőt a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.
12. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és válassza le az átlátszó Mix2Vial adaptert a fecskendőről. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik a fecskendőből.
13. Tegye fel az érszorító gumit.
14. Döntse el, hova adja be az injekciót, és fertőtlenítse le a szúrás helyét.
15. Szúrja át a vénát és rögzítse a vénapunkcióra szolgáló készletet ragtapasszal.
16. Hagyja, hogy a vér visszaáramoljon a vénapunkcióra szolgáló készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldattal teli fecskendőhöz. Ügyeljen arra, hogy a fecskendőbe ne kerüljön vér.

17. Távolítsa el az érszorító gumit.
18. Néhány perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége olyan legyen, ami Önnek kényelmes, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.
19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon egy új, a fent leírt módon feloldott készítménnyel töltött fecskendőt.
20. Ha újabb adag beadása nem szükséges, távolítsa el a vénapunkcióra szolgáló készletet és a fecskendőt. Nyújtott karján körülbelül 2 percig szorítson egy géz- vagy vattagombócot az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést a sebre.

Vérzés kezelése

A Helixate NexGen 2000 NE alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát több tényező befolyásolja, pl. a testtömeg, a hemofília súlyossága, a vérzés helye és súlyossága, az inhibitorok megléte és mennyisége, valamint a szükséges VIII. faktor szint.

Orvosa kiszámítja a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adagra lehet szükség, különösen az első adag esetében.

Vérzés megelőzése

Ha ezt a gyógyszert a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Ha a vérzés nem állítható el

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérében VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Inhibitorok jelenléte

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérében VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

A beadás sebessége

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injekálási sebesség: 2 ml/perc).

A kezelés időtartama

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia.

A Helixate NexGen készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 2000 NE készítményt alkalmazott

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 2000 NE készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Helixate NexGen 2000 NE készítményt

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abba kívánja hagyni a Helixate NexGen 2000 NE alkalmazását

Ne hagyja abba a Helixate NexGen 2000 NE alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A lehetséges mellékhatások részletes felsorolása:

Nagyon gyakori:

mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Gyakori

mellékhatások: 10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

Nem gyakori:

mellékhatások: 100 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Ritka

mellékhatások: 1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

Nem ismert:

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- az ízérzékelés zavara

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió beadását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

Ellenanyagok (Inhibitorok)

Az A-típusú hemofíliával kezelt betegeknél ismert szövődmény a VIII. faktorról szembeni semlegesítő ellenanyagok kialakulása (inhibitorok). Lehetséges, hogy orvosa laboratóriumi vizsgálatok végzését kéri az inhibitorok kialakulásának ellenőrzése érdekében.

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Helixate NexGen 2000 NE készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A címkén jelzett lejárati időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárati dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárati dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Helixate NexGen 2000 NE készítmény

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. humán véralvadási faktor (alfa-oktokog).

Egyéb összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (lásd a 2. pont végét).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz, sterilizált.

Milyen a Helixate NexGen 2000 NE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Helixate NexGen 2000 NE készítmény kiszerezése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta. A Helixate NexGen 2000 NE minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma : {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Helixate NexGen 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 3000 NE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Helixate NexGen 3000 NE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 3000 NE készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Helixate NexGen 3000 NE készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Helixate NexGen 3000 NE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Helixate NexGen 3000 NE rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A Helixate NexGen vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Az injekciós üveg száraz, fehér vagy halványsárga port, illetve masszát, valamint injekcióhoz való vizet tartalmaz, melyet az injekciós üveg tartalmának feloldásához kell felhasználni.

A port tartalmazó injekciós üveg tartalma 3000 NE (Nemzetközi Egység) alfa-oktokog. Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az injekciós üveg 600 NE/ml alfa-oktokogot tartalmaz.

2. Tudnivalók Helixate NexGen 3000 NE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Helixate NexGen 3000 NE készítményt,

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Helixate NexGen 3000 NE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Helixate NexGen 3000 NE fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.
- Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.
- Ha a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz. Előfordulhat, hogy a VIII. faktor hatását gátló anyagok (inhibitorok) alakultak ki, és orvosának ezt laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőriznie. A VIII. faktor inhibitorai a vérben lévő ellenanyagok, amelyek gátolják az alkalmazott VIII. faktor hatását. Ezáltal a VIII. faktor kevésbé hatékonyan előzi meg és szünteti meg a vérzést.
- Ha Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- Ha korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Amennyiben a Helixate NexGen beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség, akkor kezelőorvosának mérlegelnie kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázatát.

Egyéb gyógyszerek és a Helixate NexGen 3000 NE

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Helixate NexGen terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

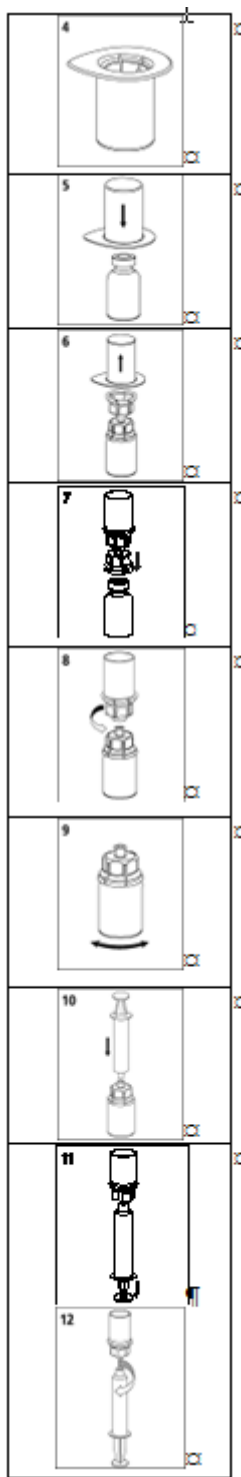
A Helixate NexGen 3000 NE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Helixate NexGen 3000 NE készítményt?

- Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ezt a gyógyszert csak intravénásan (vénába) szabad beadni, és feloldás után 3 órán belül fel kell használni.

- A feloldás és alkalmazás során aszeptikus (tiszt és csíramentes) környezetre van szüksége. Csak a készítményhez mellékelt orvosi eszközöket használja ezen gyógyszer feloldásához és alkalmazásához. Ha ezek az összetevők nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.
- Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie. A szűrés a Mix2Vial adapter használatával történik.
- Ez a gyógyszer nem keverhető más infúziós oldattal. Zavaros vagy látható szemcséket tartalmazó oldatot nem szabad használni. Kövesse az orvos utasításait és útmutatóként használja az alábbiakat:



1. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.
2. Mindkét bontatlan injekciós üveget melegítse a tenyerében kellemes (37°C-nál nem magasabb) hőmérsékletre.
3. A terméket és az oldószert tartalmazó injekciós üveg lepattintható kupakjainak középső részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje le a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.
4. A fedőfólia lehúzásával nyissa ki a Mix2Vial csomagot. **Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buboréksomagolásból!**
5. Helyezze az oldószert tartalmazó injekciós üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa szorosan. Fogja meg a Mix2Vial-t a buboréksomagolással együtt, és a kék adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** az oldószert tartalmazó injekciós üveg dugóján át.
6. Óvatosan távolítsa el a Mix2Vial buboréksomagolását oly módon, hogy megfogja a peremét és **függőlegesen** felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buboréksomagolást húzza el, és nem a Mix2Vial áttöltőeszközt.
7. A készítményt tartalmazó injekciós üveget helyezze egy sima, szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial áttöltő eszközzel együtt fordítsa meg, és az átlátszó adapter végén levő tűskét nyomja **egyenesen le** a készítményt tartalmazó injekciós üveg dugóján át. Az oldószer automatikusan átfolyik a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
8. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeres üveghez csatlakozó részét, és óvatosan csavarja szét két részre. Távolítsa el az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rá rögzített kék Mix2Vial adapterrel együtt.
9. Óvatosan mozgassa körbe-körbe a készítményt tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó átlátszó adapterrel együtt, amíg a készítmény teljesen feloldódott. Ne rázza fel az üveget. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható szemcséket tartalmaz, vagy zavaros.
10. Szívjon levegőt egy üres, steril fecskendőbe. Miközben a készítményt tartalmazó injekciós üveg függőlegesen áll, csatlakoztassa a fecskendőt a Mix2Vial Luer-Lock csatlakozójához. Nyomjon levegőt a készítményt tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.
12. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és válassza le az átlátszó Mix2Vial adaptert a fecskendőről. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő eltávozik fecskendőből.
13. Tegye fel az érszorító gumit.
14. Döntse el, hova adja be az injekciót, és fertőtlenítse le a szúrás helyét.
15. Szúrja át a vénát és rögzítse a vénapunkcióra szolgáló készletet ragtapasszal.
16. Hagyja, hogy a vér visszaáramoljon a vénapunkcióra szolgáló készlet nyitott végébe, majd csatlakoztassa az oldattal teli fecskendőhöz. Ügyeljen arra, hogy a fecskendőbe ne kerüljön vér.

17. Távolítsa el az érszorító gumit.
18. Néhány perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége olyan legyen, ami Önnek kényelmes, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.
19. Ha újabb adag beadására van szükség, használjon egy új, a fent leírt módon feloldott készítménnyel töltött fecskendőt.
20. Ha újabb adag beadása nem szükséges, távolítsa el a vénapunkcióra szolgáló készletet és a fecskendőt. Nyújtott karján körülbelül 2 percig szorítson egy géz- vagy vattagombócot az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést a sebre.

Vérzés kezelése

A Helixate NexGen 3000 NE alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát több tényező befolyásolja, pl. a testtömeg, a hemofília súlyossága, a vérzés helye és súlyossága, az inhibitorok megléte és mennyisége, valamint a szükséges VIII. faktor szint.

Orvosa kiszámítja a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adagra lehet szükség, különösen az első adag esetében.

Vérzés megelőzése

Ha ezt a gyógyszert a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

Ha a vérzés nem állítható el

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérében VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Inhibitorok jelenléte

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérében VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

A beadás sebessége

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injekálási sebesség: 2 ml/perc).

A kezelés időtartama

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia.

A Helixate NexGen készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 3000 NE készítményt alkalmazott

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

Ha az előírtnál több Helixate NexGen 3000 NE készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Helixate NexGen 3000 NE készítményt

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abba kívánja hagyni a Helixate NexGen 3000 NE alkalmazását

Ne hagyja abba a Helixate NexGen 3000 NE alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Nyilvántartás

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön Helixate NexGen -t alkalmaz jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A lehetséges mellékhatások részletes felsorolása:

Nagyon gyakori:

mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Gyakori

mellékhatások: 10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

Nem gyakori:

mellékhatások: 100 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) képződése korábban nem kezelt betegeknél

Ritka

mellékhatások: 1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

Nem ismert:

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- az ízérzékelés zavara

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió beadását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

Ellenanyagok (Inhibitorok)

Az A-típusú hemofíliával kezelt betegeknél ismert szövődmény a VIII. faktorra szembeni semlegesítő ellenanyagok kialakulása (inhibitorok). Lehetséges, hogy orvosa laboratóriumi vizsgálatok végzését kéri az inhibitorok kialakulásának ellenőrzése érdekében.

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Helixate NexGen 3000 NE készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A címkén jelzett lejárati időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárati dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárati dátumot fel kell tüntetni a külső csomagolás tetején.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Helixate NexGen 3000 NE készítmény

Por:

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. humán véralvadási faktor (alfa-oktokog).

Egyéb összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (lásd a 2. pont végét).

Oldószer:

Injekcióhoz való víz, sterilizált.

Milyen a Helixate NexGen 3000 NE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Helixate NexGen 3000 NE készítmény kiszerezése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Feloldás után az oldat tiszta. A Helixate NexGen 3000 NE minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma : {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.