

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Helixate NexGen 250 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Hvert hettuglas inniheldur að lágmarki 250 a.e. af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa). Storkupáttur VIII úr mönnum er framleiddur með raðbrigða DNA tækni (rDNA) í nýrnafrumum úr ungum hömstrum sem innihalda gen storkupáttar VIII úr mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Einn ml af Helixate NexGen inniheldur eftir blöndun u.þ.b. 100 a.e. (250 a.e. / 2,5 ml) af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa).

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með því að nota eins þreps storkupróf borið saman við FDA Mega staðal sem var kvarðaður við WHO staðal í alþjóðlegum einingum (a.e.). Sértæk virkni Helixate NexGen er u.þ.b. 4.000 a.e./mg próteins.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofn: þurrt hvítt/gulleitt duft eða duftkaka.

Leysir: vatn fyrir stungulyf, tær, litlaus lausn.

Eftir blöndun er lyfið tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð eða varnandi meðferð við blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og er því ekki ætlað til notkunar við von Willebrandssjúkdómi.

Þetta lyf er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðferð við dreyrasyki.

Skammtar

Fjöldi gefinna eininga af storkupætti VIII er skilgreindur sem alþjóða einingar (a.e.) og tengjast gildandi WHO staðli fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er annað hvort gefin til kynna sem hundraðshluti (miðað við eðlilegt plasma manna) eða sem alþjóða einingar

(miðað við alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt VIII í plasma). Ein alþjóða eining (a.e.) af virkni storkupáttar VIII er jafngild magni storkupáttar VIII í einum ml af eðlilegu plasma manna.

Meðferð eftir þörfum

Ákvörðun á hæfilegum skammti af storkupætti VIII er byggð á niðurstöðum sem byggjast á reynslu, sem sýna að ein alþjóða eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamspunga eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um 1,5% til 2,5% miðað við eðlilega virkni. Hæfilegur skammtur er reiknaður út með því að nota eftirfarandi jöfnu:

I. Hæfilegur skammtur a.e. = líkamspungi (kg) $\times$ 0,5 x hækkun storkupáttar VIII sem óskað er eftir (% af eðlilegu)

II. Áætluð hækkun storkupáttar VIII (% af eðlilegu) = $\frac{2 \times \text{skammtur a.e.}}{\text{líkamspungi (kg)}}$

Skammtastærð, tíðni lyfjagjafar og lengd uppbótarmeðferðar þarf að ákveða eftir þörfum hvers sjúklings (þyngd, hve alvarlega blóðstorknunarferillinn er skertur, staðsetningu og hversu alvarleg blæðingin er, mótetnum sem til staðar eru og blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir).

Í eftirfarandi töflu eru leiðbeiningar fyrir lágmarkspéttni storkupáttar VIII í blóði. Í tilvikum upptalinna blæðinga, á virkni storkupáttar VIII ekki að fara niður fyrir uppgefið blóðgildi (% af eðlilegu) á samsvarandi tímabili:

Alvarleiki blæðingar / Tegund aðgerðar	Blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir (%) (a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.) / Meðferðarlengd (dagar)
Blæðing Byrjandi liðblæðing, blæðing í vöðva eða blæðing í munnholi	20 - 40	Endurtaka á gjöf á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti 1 dagur, þar til blæðing, sem verkir gefa til kynna, hefur stöðvast eða sár hafa gróð nægjanlega vel.
Alvarlegri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll (haematoma)	30 - 60	Endurtaka á innrennsli á 12 - 24 klst. fresti í 3 - 4 daga eða lengur þar til verkur og hreyfihömlun (disability) hefur lagast nægjanlega vel.
Lífshættuleg blæðing (svo sem innankúpublæðing, blæðing í hálsi eða alvarleg blæðing í kviðarholi)	60 - 100	Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til hætta er afstaðin.
Aðgerðir <i>Minni aðgerðir</i> þar með talið tanndráttur	30 - 60	Á 24 klst. fresti í að minnsta kosti 1 dag þar til sár hefur gróð nægjanlega vel.
<i>Stórar aðgerðir</i>	80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)	a) Einn hleðslukammtur í einu (bolus) Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til sár hefur gróð nægjanlega vel og síðan halda meðferð áfram í að minnsta kosti 7 daga til viðbótar til að viðhalda 30% - 60% virkni storkupáttar VIII (a.e./dl). b) Stöðugt innrennsli Aukið virkni storkupáttar VIII fyrir aðgerð með því að gefa fyrst hleðsluskammt og síðan strax á eftir stöðugt innrennsli (í a.e./kg/klst.), skammtaaðlögun með hliðsjón af sólarhringsúthreinsun hjá sjúklingi og ákjósanlegri þéttni storkupáttar VIII, í að minnsta kosti 7 daga.

Skammtastærðir og tíðni lyfjagjafa skal alltaf aðlagð klínískum áhrifum hjá hverjum einstökum sjúklingi. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Meðan á meðferð stendur er mælt með viðeigandi ákvörðun á virkni storkupáttar VIII til leiðbeiningar um skammt sem gefa á og hversu oft þarf að endurtaka innrennsli. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir er óhjákvæmilegt að viðhafa nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferð með því að framkvæma blóðstorknunargreiningu (virkni storkupáttar VIII í plasma). Einstaka sjúklingur getur svarað storkupætti VIII mismunandi, sýnt mismunandi helmingunartíma og bata.

Stöðugt innrennsli

Við útreikning hraða innrennslis í upphafi má fá vitneskju um úthreinsun með því að gera kúrfu yfir dvínandi virkni fyrir aðgerð, eða byrja með hliðsjón af meðal virkni hjá þýðinu (3,0-3,5 ml/klst./kg) og síðan aðlaga skammta eftir þörfum.

Innrennslishraði (í ae/kg/klst) = Úthreinsun (í ml/klst/kg) × ákjósanleg virkni storkupáttar VIII (í a.e./ml).

Sýnt hefur verið fram á klínískan og *in vitro* stöðugleika við samfelld innrennli við notkun dæla með pólývínýlklóríð (PVC) geymi. Helixate NexGen inniheldur lítið magn hjálparefnisins pólýsorbats-80, sem vitað er að eykur hraða tví-(2-etylhexyl) phthalate (DEPH) útfellinga úr efnum sem innhalda pólývínýlklóríð (PVC). Þetta ber að hafa í huga þegar lyfið er gefið með stöðugu innrennsli.

Forvörn

Við langvarandi, fyrirbyggjandi meðferð við blæðingu hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki A eru venjulegir skammtar 20 til 40 a.e. af Helixate NexGen fyrir hvert kg líkamsþunga með 2-3 daga millibili.

Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur þurft að hafa styttra milli skammta og gefa stærri skammta.

Börn

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Helixate NexGen hjá börnum á öllum aldri. Gögn úr klínískum rannsóknum á 61 barni yngra en 6 ára og rannsóknum án inngrips á börnum á öllum aldri eru fyrirbyggjandi.

Sjúklingar með mótefni (inhibitors)

Fylgjast skal með myndun storkupáttar VIII mótefna hjá sjúklingum. Náist ekki sú storkupáttar VIII virkni í plasma sem ráð var fyrir gert eða ef ekki er unnt að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti skal rannsaka hvort storkupáttar VIII mótefni er til staðar. Ef mótefni með lægra gildi en 10 Bethesda einingar (BU) í ml er til staðar má vera að viðbótargjöf raðbrigða storkupáttar VIII hlutleysi mótefnið og áframhaldandi klínískt áhrifarík meðferð með Helixate NexGen verði möguleg. Ef hins vegar mótefni er til staðar eru nauðsynlegir skammtar hins vegar breytilegir og þeim þarf að breyta í samræmi við klíníska svörun og mælingu á virkni storkupáttar VIII í plasma. Hjá sjúklingum með mótefnatíttra hærri en 10 Bethesda einingar eða mikla ónæmisminnissvörun (anamnestic response) á að íhuga gjöf (virkjaðs) þykkni prótrombínflétu (PCC) eða lyfja með raðbrigða virkjuðum storkupætti VII (rFVIIa). Þessari meðferð skal stjórnað af læknum með reynslu í meðferð sjúklinga með dreyrasýki.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Helixate NexGen er gefið með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraði inndælingar fer eftir ástandi sjúklings (hámarkshraði inndælingar: 2 ml/mínútu).

Stöðugt innrennsli

Helixate NexGen má gefa með stöðugu innrennsli. Innrennslishraða á að reikna út á grundvelli úthreinsunar og ákjósanlegrar þéttni storkupáttar VIII.

Dæmi: Hjá 75 kg sjúklingi með úthreinsun sem er 3 ml/klst./kg, myndi innrennslishraði í byrjun vera 3 a.e./klst./kg, til að ná 100% þéttni storkupáttar VIII. Við útreikninga á ml/klst., skal margfalda innrennslishraða í a.e./klst./kg með kg líkamsþyngdar/þéttni lausnar (a.e./ml).

Dæmi um útreikning á innrennslishraða fyrir stöðugt innrennsli eftir inndælingu með stökum upphafsskammti.

	Ákjósanleg plasmaþéttni storkuþáttar VIII	Innrennslishraði a.e./klst./kg	Innrennslishraði hjá 75 kg sjúklingi ml/klst.
Úthreinsun: 3 ml/klst./kg			Þéttni rFVIII í lausn 100 a.e./ml 200 a.e./ml 400 a.e./ml
	100 % (1 a.e./ml)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 a.e./ml)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 a.e./ml)	1,2	0,9 0,45 0,225

Hraðara innrennsli getur verið nauðsynlegt við hraðari úthreinsun, þegar um miklar blæðingar er að ræða eða miklar vefjaskemmdir í skurðaðgerðum.

Eftir fyrstu 24 klukkustundirnar með stöðugu innrennsli á að endurreikna úthreinsun á hverjum degi með því að nota jafnvægisjöfnuna með útreiknaðri þéttni storkuþáttar VIII og innrennslishraða með því að nota eftirfarandi jöfnu:

Úthreinsun = innrennslishraði/raunþéttni storkuþáttar VIII.

Þegar innrennsli er stöðugt, skal skipta um innrennslispoka á 24 klst. fresti.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 og fylgiseðil um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt ofnæmisviðbrögð fyrir mýsa- eða hamsturspróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmi er hugsanlegt við notkun Helixate NexGen. Lyfið inniheldur snefil af mýsa- og hamsturspróteinum og mannaprótein önnur en storkuþátt VIII (sjá kafla 5.1).

Ef einkenni um ofnæmi koma fram skal ráðleggja sjúklingi að hætta notkun lyfsins án tafar og hafa samband við lækinn.

Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð svo sem kláða, ógleði, almennan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, mäs, lágþrýsting og bráðafnæmi.

Fái sjúklingur lost skal veita almenna meðferð við losti.

Blokkar

Myndun hlutleysandi mótefna (blokka) gegn storkuþætti VIII er þekktur fylgikvilli í meðferð hjá sjúklingum með dreyrasýki A. Þessi mótefni eru venjulega IgG ónæmisglóbúlín og hamla forhleypanði virkni (procoagulant activity) storkuþáttar VIII, sem mæld er í sérstökum Bethesda einingum (Modified Bethesda Units (BU)) í ml af plasma með notkun breyttrar mælingar (modified assay). Hætta á myndun mótefna er tengd útsetningu fyrir storkuþætti VIII og fyrir genapáttum m.a. og er hættan mest fyrstu 20 dagana. Mótefni geta myndast eftir fyrstu 100 útsetningardagana, en það er sjaldgæft.

Tilvik eru um að mótefni hafi myndast aftur (lágur títri) eftir að skipt hefur verið frá einum raðbrigða storkuþætti VIII í annan hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir lengur en í 100 daga og eru með sögu um mótefnamyndun. Því er ráðlagt að fylgjast vel með mótefnamyndun hjá öllum sjúklingum þegar skipt er frá einum raðbrigða storkuþætti í annan.

Almennt skal fylgjast vel með hvort sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII myndi mótefni og skal það gert með viðeigandi klínísku eftirliti og blóðrannsóknunum.

Ef tilætluðum gildum varðandi virkni storkupáttar VIII í plasma er ekki náð eða ef ekki tekst að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til þess að kanna hvort storkupáttar VIII blokkar eru fyrir hendi. Hjá sjúklingum með há gildi blokka er ekki víst að meðferð með storkupætti VIII beri árangur og íhuga skal aðra meðferðarmöguleika. Umönnun slíkra sjúklinga ætti að vera í umsjón lækna með reynslu af umsjón með dreyrasýki og blokka gegn storkupætti.

Stöðugt innrennsli

Í klínískri rannsókn á stöðugu innrennsli í skurðaðgerðum, var heparín notað til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslistað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Natríuminnihald

Í hverju hettuglasi er minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

Hjarta- og æðakvillar

Dreyrasjúklingar með áhættupætti eða sjúkdóma tengda hjarta og æðakerfi kunna að eiga sömu hættu á því að fá hjarta- og æðakvilla og sjúklingar sem ekki eru með dreyra, þegar storknun hefur verið leiðrétt með FVIII.

Hækkun á gildum storkupáttar VIII eftir gjöf, sérstaklega þegar fyrir hendi eru áhættupættir tengdir hjarta og æðakerfi, kann að skapa a.m.k. sömu hættu á blóðtappa eða kransæðastíflu og hjá sjúklingum sem ekki eru með dreyra. Því þarf að meta sjúklinga og fylgjast með þeim með tilliti til áhættupáttar á hjarta.

Fylgikvillar tengdir hollegg

Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríudreyra og segamyndun við hollegg.

Skráning

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem Helixate NexGen er gefið sjúklingi séu nafn og lotunúmer skráð til þess að viðhalda rekjanleika á milli sjúklings og lotu lyfsins.

Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem hér koma fram eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir Helixate NexGen við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir til að kanna áhrif á æxlun hafa verið gerðar með Helixate NexGen.

Meðganga og brjóstgjöf

Þar sem tíðni dreyrasýki A hjá konum er mjög lítil er engin reynsla af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Helixate NexGen á því aðeins að nota á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti að brýna nauðsyn beri til.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Helixate NexGen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisatriðum

Ofnæmisviðbrögð (sem kunna að fela í sér ofsabjúg, sviða og sársauka á innrennslisstað, kuldahroll, andlitsroða, útbreiddan ofsakláða, höfuðverk, ofsakláða, lágþrýsting, svefndruna, ógleði, óróleika, hraðtakt, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, mäs) hafa komið fram með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII og þau geta í sumum tilvikum þróast yfir í alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið lost). Viðbrögð í húð eru sérstaklega algeng, en þróun yfir í bráðaofnæmi (þar með talið lost) er talið mjög sjaldgæft.

Sjúklingar með dreyrasýki A kunna að mynda hlutleysandi mótefni (blokka) gegn storkupætti VIII. Þetta ástand kann að koma fram sem ónóg klínísk svörun. Í slíkum tilfellum er mælt með að haft sé samband við sérstaka blæðaramiðstöð.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan sem kemur fram hér á eftir er í samræmi við MedDRA líffæraflokkun (líffæraflokkun og ákjósanlegasta heiti).

Tíðni aukaverkana hefur verið metin á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA stöðluð líffæraflokkun	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir/Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum án nokkurrar eða lítillar fyrri meðferðar)*		Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður í klínískum rannsóknnum og rannsóknnum eftir markaðssetningu)*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á innrennslisstað		Hitaviðbrögð tengd innrennsli (hiti)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð tengd húð (kláði, ofsakláði og útbrot)		Almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, ógleði, óeðlilegur blóðþrýstingur og svimi)	
Taugakerfi					Truflað bragðskyn

* sjá eftirfarandi kafla

Lýsing á völdum aukaverkunum

Myndun blokka

Tilkynnt hefur verið um myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 4.4).

Helixate NexGen hefur verið notað í klínískum rannsóknum til meðferðar á blæðingum hjá 37 sjúklingum, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og hjá 23 börnum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð (skilgreind sem ≤ 4 dagar á lyfinu) með leifar af storkupætti VIII:C < 2 a.e./dl. Fimm af 37 (14%) sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 af 23 (17%) sjúklingum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð með Helixate NexGen mynduðu mótefni meðan á 20 daga útsetningu stóð. Samtals 9 af 60 (15%) þróuðu með sér mótefni. Einn sjúklingur kom ekki í eftirfylgni og einn sjúklingur myndaði blokka með lágum títurum við eftirfylgni eftir rannsókn. Í einni áhorfsrannsókn reyndist nýgengi myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með alvarlega dreyrasýki A vera 64/183 (37,7%) með Helixate NexGen (með eftirfylgni í allt að 75 daga útsetningar).

Í klínískum rannsóknum með 73 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (skilgreind sem ≥ 100 dagar á lyfinu) og var fylgt eftir í fjögur ár komu ekki fram ný mótefni. Í umfangsmiklum áhorfsrannsóknum með yfir 1.000 sjúklingum eftir skráningu á Helixate NexGen kom eftirfarandi fram: Ný mótefni mynduðust hjá innan við 0,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður.

Börn

Búið er við að tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum séu sambærileg í öllum sjúklingahópum nema hvað varðar myndun blokka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki ofskömmtnunar raðbrigða storkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf: storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02B D02.

Verkunarháttur

Storkupáttur VIII/von Willebrand storkupáttar (vWF) flétta samanstandur af tveimur sameindum (storkupáttur VIII og vWF) með mismunandi lífeðlisfræðilega verkun. Við innrennsli í sjúkling með dreyrasýki binst storkupáttur VIII við vWF í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur VIII verkar sem hjálparþáttur (cofactor) virkjaðs storkupáttar IX og hraðar umbreytingu á storkupætti X í virkjaðan storkupátt X. Virkjaður storkupáttur X umbreytir prótombíni í trombín. Trombín umbreytir síðan fibrínógeni í fibrín og kökkur getur myndast. Dreyrasýki A er kynbundinn arfgengur blóðsjúkdómur sem stafar af lækkuðum gildum storkupáttar VIII:C og leiðir til mikilla blæðinga inn á liði, vöðva og innri líffæri annað hvort af sjálfu sér eða vegna áverka í slysum eða við skurðaðgerðir. Með uppbótarmeðferð er styrkur storkupáttar VIII í plasma aukinn og þannig er möguleg tímabundin leiðrétting á storkupáttarskortri og stilling á blæðingarhneigð.

Lyfhrif

Ákvörðun á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)) er hentugt *in vitro* próf til að meta líffræðilega virkni storkuþáttar VIII. Trombóplasmíntími er lengdur hjá öllum dreyrasjúklingum. Hve vel og lengi trombóplasmíntími helst eðlilegur eftir gjöf Helixate NexGen er svipað og sést eftir gjöf storkuþáttar VIII sem unninn er úr blóði manna.

Stöðugt innrennsli

Komið hefur fram í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með dreyrasýki A, sem gengist hafa undir stórar skurðaðgerðir, að nota má Helixate NexGen sem stöðugt innrennsli í skurðaðgerð (fyrir aðgerð, meðan á henni stendur og eftir aðgerð). Í rannsókninni var notað heparín til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslisstað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Ofnæmi

Í rannsóknum hefur enginn sjúklingur myndað mótefnatíttra sem hafa klíníska þýðingu, gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteínum sem er í lyfinu. Hins vegar er hugsanlegt ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfsins, t.d. votti af músa- og hamsturspróteínum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Framköllun ónæmisþols (ITI, Immune Tolerance Induction)

Gögnum um framköllun ónæmisþols var safnað varðandi sjúklinga með dreyrasýki A sem höfðu myndað blokkja gegn FVIII. Afturvirk mat var framkvæmt á 40 sjúklingum og 39 sjúklingar tóku þátt í framsýnni klínískri rannsókn á vegum rannsakanda. Gögn sýna fram á það að Helixate NexGen hefur verið notað til þess að framkalla ónæmisþol. Hjá þeim sjúklingum þar sem ónæmisþol náðist var hægt að koma í veg fyrir blæðingar eða meðhöndla þær með Helixate NexGen á ný og sjúklingur gat haldið áfram forvarnarmeðferð sem viðhaldsmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við greiningu allra skráðra tilvika um *in vivo* bata hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir sást að meðaltali 2% hækkun fyrir hverja a.e. sem gefin var af Helixate NexGen á hvert kg líkamsþunga. Þessar niðurstöður eru í samræmi við skráð gildi fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna.

Dreifing og brotthvarf

Eftir gjöf Helixate NexGen, minnkaði hámarksvirkni storkuþáttar VIII eftir tveggja fasa veldisfalli og var lokahelmingunartíminn að meðaltali um 15 klst. Þetta er svipað og fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna þar sem lokahelmingunartími er að meðaltali um 13 klst. Önnur lyfjahvarfagildi fyrir Helixate NexGen hleðsluskammt eru: Meðaltími lyfsins í blóði [MRT (0-48)] er um 22 klst. og úthreinsun er um 160 ml/klst. Meðal úthreinsun í upphafi hjá 14 fullorðnum sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð og fengu stöðugt innrennsli, er 188 ml/klst sem samsvarar 3,0 ml/klst/kg (á bilinu 1,6-4,6ml/klst/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Jafnvel við skammta sem voru margfalt hærri en ráðlagðir skammtar (miðað við líkamsþunga) og gefnir voru tilraunadýrum (músum, rottum, kanínum og hundum) komu ekki fram nein brád eða meðalbrád einkenni eitrunar.

Sértækar rannsóknir með endurtekna skammta til að kanna eiturveikun á æxlun, langvarandi eiturveikun og krabbameinsvaldandi veikun voru ekki gerðar með októkóg alfa vegna ónæmissvörunar gegn ósamkynja (heterologous) próteínum hjá öllum spendýrum öðrum en mönnum.

Engar rannsóknir voru gerðar á stökkbreytandi áhrifum Helixate NexGen þar sem engin stökkbreytandi áhrif komu fram *in vitro* eða *in vivo* við notkun lyfsins sem er forveri Helixate NexGen.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Glýsín

Natríumklóríð

Kalsíumklóríð

Histidín

Pólýsorbit 80

Sykur

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Aðeins má nota meðfylgjandi inngjafarsett þar sem meðferð getur misfarist sem afleiðing af aðsogi storkuþáttar VIII úr mönnum á innra byrði sumra annarra innrennslissetta.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

In vitro rannsóknir hafa samt sem áður sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í PVC pokum fyrir stöðugt innrennsli í 24 klst. við 30°C. Sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki eftir blöndun er 3 klukkustundir.

Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösín í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Meðan á 30 mánaða heildargeymslutíma stendur má geyma pakkingu lyfsins við stofuhita (að 25°C) í takmarkaðan tíma, allt að 12 mánuði. Í þeim tilvikum fynist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetningu hettuglassins með lyfinu, hvort sem fyrr verður. Nýja fyrningardagsetningu skal skrifa á lok ytri umbúða.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Hver pakkning af Helixate NexGen inniheldur:

- Eitt hettuglas með stungulyfsstofni (10 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr halogenbútýl og álinnsigli).
- Eitt hettuglas með leysi (6 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr klórbútýl og álinnsigli).
- Auk þess pakkning með:
 - einu síublöndunarsetti 20/20 [Mix2Vial]
 - einu setti til bláæðarástungu
 - einni 5 ml einnota nál
 - tveimur einnota alkóhólvættum þurrkum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nákvæm lýsing á tilbúningi og gjöf er í fylgiseðli sem fylgir Helixate NexGen.

Helixate NexGen stungulyfsstofn á aðeins að leysa upp í meðfylgjandi leysi (2,5 ml af vatni fyrir stungulyf) og nota til þess meðfylgjandi sæft Mix2Vial síublöndunarsett. Blöndun fyrir innrennsli á að fara fram við smitgátaraðstæður. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.

Snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til allur stungulyfsstofninn er uppleystur. Eftir blöndun er lausnin tær. Lyf sem notuð eru í æð skal skoða fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og mislitunar Notið ekki Helixate NexGen ef það inniheldur sýnilegar agnir eða er ekki tært.

Eftir blöndun á að draga lausnina í gegnum Mix2Vial síublöndunarsettið upp í sæfðu sprautuna (hvort tveggja meðfylgjandi). Helixate NexGen á að blanda og gefa með þeim áhöldum sem fylgja með pakkningunni.

Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslausn skal fleygt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. ágúst 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. ágúst 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Helixate NexGen 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Hvert hettuglas inniheldur að lágmarki 500 a.e. af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa). Storkupáttur VIII úr mönnum er framleiddur með raðbrigða DNA tækni (rDNA) í nýrnafrumum úr ungum hömstrum sem innihalda gen storkupáttar VIII úr mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Einn ml af Helixate NexGen inniheldur eftir blöndun u.þ.b. 200 a.e. (500 a.e. / 2,5 ml) af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa).

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með því að nota eins þreps storkupróf borið saman við FDA Mega staðal sem var kvarðaður við WHO staðal í alþjóðlegum einingum (a.e.). Sértæk virkni Helixate NexGen er u.þ.b. 4.000 a.e./mg próteins.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofn: þurrt hvítt/gulleitt duft eða duftkaka.

Leysir: vatn fyrir stungulyf, tær, litlaus lausn.

Eftir blöndun er lyfið tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð eða varnandi meðferð við blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og er því ekki ætlað til notkunar við von Willebrandssjúkdómi.

Þetta lyf er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðferð við dreyrasyki.

Skammtar

Fjöldi gefinna eininga af storkupætti VIII er skilgreindur sem alþjóða einingar (a.e.) og tengjast gildandi WHO staðli fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er annað hvort gefin til kynna sem hundraðshluti (miðað við eðlilegt plasma manna) eða sem alþjóða einingar

(miðað við alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt VIII í plasma). Ein alþjóða eining (a.e.) af virkni storkupáttar VIII er jafngild magni storkupáttar VIII í einum ml af eðlilegu plasma manna.

Meðferð eftir þörfum

Ákvörðun á hæfilegum skammti af storkupætti VIII er byggð á niðurstöðum sem byggjast á reynslu, sem sýna að ein alþjóða eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamspunga eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um 1,5% til 2,5% miðað við eðlilega virkni. Hæfilegur skammtur er reiknaður út með því að nota eftirfarandi jöfnu:

I. Hæfilegur skammtur a.e. = líkamspungi (kg) $\times$ 0,5 x hækkun storkupáttar VIII sem óskað er eftir (% af eðlilegu)

II. Áætluð hækkun storkupáttar VIII (% af eðlilegu) = $\frac{2 \times \text{skammtur a.e.}}{\text{líkamspungi (kg)}}$

Skammtastærð, tíðni lyfjagjafar og lengd uppbótarmeðferðar þarf að ákveða eftir þörfum hvers sjúklings (þyngd, hve alvarlega blóðstorknunarferillinn er skertur, staðsetningu og hversu alvarleg blæðingin er, mótetnum sem til staðar eru og blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir).

Í eftirfarandi töflu eru leiðbeiningar fyrir lágmarkspéttni storkupáttar VIII í blóði. Í tilvikum upptalinna blæðinga, á virkni storkupáttar VIII ekki að fara niður fyrir uppgefið blóðgildi (% af eðlilegu) á samsvarandi tímabili:

Alvarleiki blæðingar / Tegund aðgerðar	Blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir (%) (a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.) / Meðferðarlengd (dagar)
Blæðing Byrjandi liðblæðing, blæðing í vöðva eða blæðing í munnholi	20 - 40	Endurtaka á gjöf á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti 1 dagur, þar til blæðing, sem verkir gefa til kynna, hefur stöðvast eða sár hafa gróð nægjanlega vel.
Alvarlegri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll (haematoma)	30 - 60	Endurtaka á innrennsli á 12 - 24 klst. fresti í 3 - 4 daga eða lengur þar til verkur og hreyfihömlun (disability) hefur lagast nægjanlega vel.
Lífshættuleg blæðing (svo sem innankúpublæðing, blæðing í hálsi eða alvarleg blæðing í kviðarholi)	60 - 100	Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til hætta er afstaðin.
Aðgerðir <i>Minni aðgerðir</i> þar með talið tanndráttur	30 - 60	Á 24 klst. fresti í að minnsta kosti 1 dag þar til sár hefur gróð nægjanlega vel.
<i>Stórar aðgerðir</i>	80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)	a) Einn hleðslukammtur í einu (bolus) Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til sár hefur gróð nægjanlega vel og síðan halda meðferð áfram í að minnsta kosti 7 daga til viðbótar til að viðhalda 30% - 60% virkni storkupáttar VIII (a.e./dl). b) Stöðugt innrennsli Aukið virkni storkupáttar VIII fyrir aðgerð með því að gefa fyrst hleðsluskammt og síðan strax á eftir stöðugt innrennsli (í a.e./kg/klst.), skammtaæðlögun með hliðsjón af sólarhringsúthreinsun hjá sjúklingi og ákjósanlegri þéttni storkupáttar VIII, í að minnsta kosti 7 daga.

Skammtastærðir og tíðni lyfjagjafa skal alltaf aðlagð klínískum áhrifum hjá hverjum einstökum sjúklingi. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Meðan á meðferð stendur er mælt með viðeigandi ákvörðun á virkni storkupáttar VIII til leiðbeiningar um skammt sem gefa á og hversu oft þarf að endurtaka innrennsli. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir er óhjákvæmilegt að viðhafa nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferð með því að framkvæma blóðstorknunargreiningu (virkni storkupáttar VIII í plasma). Einstaka sjúklingur getur svarað storkuþætti VIII mismunandi, sýnt mismunandi helmingunartíma og bata.

Stöðugt innrennsli

Við útreikning hraða innrennslis í upphafi má fá vitneskju um úthreinsun með því að gera kúrfu yfir dvínandi virkni fyrir aðgerð, eða byrja með hliðsjón af meðal virkni hjá þýðinu (3,0-3,5 ml/klst./kg) og síðan aðlaga skammta eftir þörfum.

Innrennslishraði (í ae/kg/klst) = Úthreinsun (í ml/klst/kg) × ákjósanleg virkni storkupáttar VIII (í a.e./ml).

Sýnt hefur verið fram á klínískan og *in vitro* stöðugleika við samfelld innrennli við notkun dæla með pólývínýlklóríð (PVC) geymi. Helixate NexGen inniheldur lítið magn hjálparefnisins pólýsorbats-80, sem vitað er að eykur hraða tví-(2-etylhexyl) phthalate (DEPH) útfellinga úr efnum sem innhalda pólývínýlklóríð (PVC). Þetta ber að hafa í huga þegar lyfið er gefið með stöðugu innrennsli.

Forvörn

Við langvarandi, fyrirbyggjandi meðferð við blæðingu hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki A eru venjulegir skammtar 20 til 40 a.e. af Helixate NexGen fyrir hvert kg líkamsþunga með 2-3 daga millibili.

Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur þurft að hafa styttra milli skammta og gefa stærri skammta.

Börn

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Helixate NexGen hjá börnum á öllum aldri. Gögn úr klínískum rannsóknum á 61 barni yngra en 6 ára og rannsóknum án inngrips á börnum á öllum aldri eru fyrirbyggjandi.

Sjúklingar með mótefni (inhibitors)

Fylgjast skal með myndun storkupáttar VIII mótefna hjá sjúklingum. Náist ekki sú storkupáttar VIII virkni í plasma sem ráð var fyrir gert eða ef ekki er unnt að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti skal rannsaka hvort storkupáttar VIII mótefni er til staðar. Ef mótefni með lægra gildi en 10 Bethesda einingar (BU) í ml er til staðar má vera að viðbótargjöf raðbrigða storkupáttar VIII hlutleysi mótefnið og áframhaldandi klínískt áhrifarík meðferð með Helixate NexGen verði möguleg. Ef hins vegar mótefni er til staðar eru nauðsynlegir skammtar hins vegar breytilegir og þeim þarf að breyta í samræmi við klíníska svörun og mælingu á virkni storkupáttar VIII í plasma. Hjá sjúklingum með mótefnatíttra hærri en 10 Bethesda einingar eða mikla ónæmisminnissvörun (anamnestic response) á að íhuga gjöf (virkjaðs) þykkni prótrombínflétu (PCC) eða lyfja með raðbrigða virkjuðum storkupætti VII (rFVIIa). Þessari meðferð skal stjórnað af læknum með reynslu í meðferð sjúklinga með dreyrasýki.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Helixate NexGen er gefið með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraði inndælingar fer eftir ástandi sjúklings (hámarkshraði inndælingar: 2 ml/mínútu).

Stöðugt innrennsli

Helixate NexGen má gefa með stöðugu innrennsli. Innrennslishraða á að reikna út á grundvelli úthreinsunar og ákjósanlegrar þétni storkupáttar VIII.

Dæmi: Hjá 75 kg sjúklingi með úthreinsun sem er 3 ml/klst./kg, myndi innrennslishraði í byrjun vera 3 a.e./klst./kg, til að ná 100% þétni storkupáttar VIII. Við útreikninga á ml/klst., skal margfalda innrennslishraða í a.e./klst./kg með kg líkamsþyngdar/þétni lausnar (a.e./ml).

Dæmi um útreikning á innrennslishraða fyrir stöðugt innrennsli eftir inndælingu með stökum upphafsskammti.

	Ákjósanleg plasmaþéttni storkupáttar VIII	Innrennslishraði a.e./klst./kg	Innrennslishraði hjá 75 kg sjúklingi ml/klst.
Úthreinsun: 3 ml/klst./kg			Þéttni rFVIII í lausn 100 a.e./ml 200 a.e./ml 400 a.e./ml
	100 % (1 a.e./ml)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 a.e./ml)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 a.e./ml)	1,2	0,9 0,45 0,225

Hraðara innrennsli getur verið nauðsynlegt við hraðari úthreinsun, þegar um miklar blæðingar er að ræða eða miklar vefjaskemmdir í skurðaðgerðum.

Eftir fyrstu 24 klukkustundirnar með stöðugu innrennsli á að endurreikna úthreinsun á hverjum degi með því að nota jafnvægisjöfnuna með útreiknaðri þéttni storkupáttar VIII og innrennslishraða með því að nota eftirfarandi jöfnu:

Úthreinsun = innrennslishraði/raunþéttni storkupáttar VIII.

Þegar innrennsli er stöðugt, skal skipta um innrennslispoka á 24 klst. fresti.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 og fylgiseðil um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt ofnæmisviðbrögð fyrir mýsa- eða hamsturspróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmi er hugsanlegt við notkun Helixate NexGen. Lyfið inniheldur snefil af mýsa- og hamsturspróteinum og mannaprótein önnur en storkupátt VIII (sjá kafla 5.1).

Ef einkenni um ofnæmi koma fram skal ráðleggja sjúklingi að hætta notkun lyfsins án tafar og hafa samband við lækinn.

Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð svo sem kláða, ógleði, almennan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, mäs, lágþrýsting og bráðafnæmi.

Fái sjúklingur lost skal veita almenna meðferð við losti.

Blokkar

Myndun hlutleysandi mótefna (blokka) gegn storkupátti VIII er þekktur fylgikvilli í meðferð hjá sjúklingum með dreyrasýki A. Þessi mótefni eru venjulega IgG ónæmisglóbúlín og hamla forhleypanði virkni (procoagulant activity) storkupáttar VIII, sem mæld er í sérstökum Bethesda einingum (Modified Bethesda Units (BU)) í ml af plasma með notkun breyttrar mælingar (modified assay). Hætta á myndun mótefna er tengd útsetningu fyrir storkupátti VIII og fyrir genapáttum m.a. og er hættan mest fyrstu 20 dagana. Mótefni geta myndast eftir fyrstu 100 útsetningardagana, en það er sjaldgæft.

Tilvik eru um að mótefni hafi myndast aftur (lágur títri) eftir að skipt hefur verið frá einum raðbrigða storkupátti VIII í annan hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir lengur en í 100 daga og eru með sögu um mótefnamyndun. Því er ráðlagt að fylgjast vel með mótefnamyndun hjá öllum sjúklingum þegar skipt er frá einum raðbrigða storkupátti í annan.

Almennt skal fylgjast vel með hvort sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII myndi mótefni og skal það gert með viðeigandi klínísku eftirliti og blóðrannsóknunum.

Ef tilætluðum gildum varðandi virkni storkupáttar VIII í plasma er ekki náð eða ef ekki tekst að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til þess að kanna hvort storkupáttar VIII blokkar eru fyrir hendi. Hjá sjúklingum með há gildi blokka er ekki víst að meðferð með storkupætti VIII beri árangur og íhuga skal aðra meðferðarmöguleika. Umönnun slíkra sjúklinga ætti að vera í umsjón lækna með reynslu af umsjón með dreyrasyki og blokka gegn storkupætti.

Stöðugt innrennsli

Í klínískri rannsókn á stöðugu innrennsli í skurðaðgerðum, var heparín notað til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslistað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Natríuminnihald

Í hverju hettuglasi er minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

Hjarta- og æðakvillar

Dreyrasjúklingar með áhættuþætti eða sjúkdóma tengda hjarta og æðakerfi kunna að eiga sömu hættu á því að fá hjarta- og æðakvilla og sjúklingar sem ekki eru með dreyra, þegar storknun hefur verið leiðrétt með FVIII.

Hækkun á gildum storkupáttar VIII eftir gjöf, sérstaklega þegar fyrir hendi eru áhættuþættir tengdir hjarta og æðakerfi, kann að skapa a.m.k. sömu hættu á blóðtappa eða kransæðastíflu og hjá sjúklingum sem ekki eru með dreyra. Því þarf að meta sjúklinga og fylgjast með þeim með tilliti til áhættuþátta á hjarta.

Fylgikvillar tengdir hollegg

Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríudreyra og segamyndun við hollegg.

Skráning

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem Helixate NexGen er gefið sjúklingi séu nafn og lotunúmer skráð til þess að viðhalda rekjanleika á milli sjúklings og lotu lyfsins.

Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem hér koma fram eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir Helixate NexGen við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir til að kanna áhrif á æxlun hafa verið gerðar með Helixate NexGen.

Meðganga og brjóstgjöf

Þar sem tíðni dreyrasyki A hjá konum er mjög lítil er engin reynsla af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Helixate NexGen á því aðeins að nota á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti að brýna nauðsyn beri til.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Helixate NexGen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisatriðum

Ofnæmisviðbrögð (sem kunna að fela í sér ofsabjúg, sviða og sársauka á innrennslisstað, kuldahroll, andlitsroða, útbreiddan ofsakláða, höfuðverk, ofsakláða, lágþrýsting, svefndruna, ógleði, óróleika, hraðtakt, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, mäs) hafa komið fram með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII og þau geta í sumum tilvikum þróast yfir í alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið lost). Viðbrögð í húð eru sérstaklega algeng, en þróun yfir í bráðaofnæmi (þar með talið lost) er talið mjög sjaldgæft.

Sjúklingar með dreyrasýki A kunna að mynda hlutleysandi mótefni (blokka) gegn storkupætti VIII. Þetta ástand kann að koma fram sem ónóg klínísk svörun. Í slíkum tilfellum er mælt með að haft sé samband við sérstaka blæðaramiðstöð.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan sem kemur fram hér á eftir er í samræmi við MedDRA líffæraflokkun (líffæraflokkun og ákjósanlegasta heiti).

Tíðni aukaverkana hefur verið metin á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA stöðluð líffæraflokkun	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir/Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum án nokkurrar eða lítillar fyrri meðferðar)*		Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður í klínískum rannsóknnum og rannsóknnum eftir markaðssetningu)*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á innrennslisstað		Hitaviðbrögð tengd innrennsli (hiti)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð tengd húð (kláði, ofsakláði og útbrot)		Almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, ógleði, óeðlilegur blóðþrýstingur og svimi)	
Taugakerfi					Truflað bragðskyn

* sjá eftirfarandi kafla

Lýsing á völdum aukaverkunar

Myndun blokka

Tilkynnt hefur verið um myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 4.4).

Helixate NexGen hefur verið notað í klínískum rannsóknum til meðferðar á blæðingum hjá 37 sjúklingum, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og hjá 23 börnum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð (skilgreind sem ≤ 4 dagar á lyfinu) með leifar af storkupætti VIII:C < 2 a.e./dl. Fimm af 37 (14%) sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 af 23 (17%) sjúklingum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð með Helixate NexGen mynduðu mótefni meðan á 20 daga útsetningu stóð. Samtals 9 af 60 (15%) þróuðu með sér mótefni. Einn sjúklingur kom ekki í eftirfylgni og einn sjúklingur myndaði blokka með lágum títurum við eftirfylgni eftir rannsókn. Í einni áhorfsrannsókn reyndist nýgengi myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með alvarlega dreyrasýki A vera 64/183 (37,7%) með Helixate NexGen (með eftirfylgni í allt að 75 daga útsetningar).

Í klínískum rannsóknum með 73 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (skilgreind sem ≥ 100 dagar á lyfinu) og var fylgt eftir í fjögur ár komu ekki fram ný mótefni. Í umfangsmiklum áhorfsrannsóknum með yfir 1.000 sjúklingum eftir skráningu á Helixate NexGen kom eftirfarandi fram: Ný mótefni mynduðust hjá innan við 0,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður.

Börn

Búið er við að tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum séu sambærileg í öllum sjúklingahópum nema hvað varðar myndun blokka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki ofskömmunar raðbrigða storkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf: storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02B D02.

Verkunarháttur

Storkupáttur VIII/von Willebrand storkupáttur (vWF) flétta samanstandur af tveimur sameindum (storkupáttur VIII og vWF) með mismunandi lífeðlisfræðilega verkun. Við innrennsli í sjúkling með dreyrasýki binst storkupáttur VIII við vWF í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur VIII verkar sem hjálparþáttur (cofactor) virkjaðs storkupáttar IX og hraðar umbreytingu á storkupætti X í virkjaðan storkupátt X. Virkjaður storkupáttur X umbreytir prótrombíni í trombín. Trombín umbreytir síðan fibrínógeni í fibrín og kökkur getur myndast. Dreyrasýki A er kynbundinn arfgengur blóðsjúkdómur sem stafar af lækkuðum gildum storkupáttar VIII:C og leiðir til mikilla blæðinga inn á liði, vöðva og innri líffæri annað hvort af sjálfu sér eða vegna áverka í slysum eða við skurðaðgerðir. Með uppbótarmeðferð er styrkur storkupáttar VIII í plasma aukinn og þannig er möguleg tímabundin leiðrétting á storkupáttarskort og stilling á blæðingarhneigð.

Lyfhrif

Ákvörðun á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)) er hentugt *in vitro* próf til að meta líffræðilega virkni storkuþáttar VIII. Trombóplasmíntími er lengdur hjá öllum dreyrasjúklingum. Hve vel og lengi trombóplasmíntími helst eðlilegur eftir gjöf Helixate NexGen er svipað og sést eftir gjöf storkuþáttar VIII sem unninn er úr blóði manna.

Stöðugt innrennsli

Komið hefur fram í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með dreyrasýki A, sem gengist hafa undir stórar skurðaðgerðir, að nota má Helixate NexGen sem stöðugt innrennsli í skurðaðgerð (fyrir aðgerð, meðan á henni stendur og eftir aðgerð). Í rannsókninni var notað heparín til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslisstað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða..

Ofnæmi

Í rannsóknum hefur enginn sjúklingur myndað mótefnatíttra sem hafa klíníska þýðingu, gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteínum sem er í lyfinu. Hins vegar er hugsanlegt ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfsins, t.d votti af músa- og hamsturspróteínum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Framköllun ónæmisþols (ITI, Immune Tolerance Induction)

Gögnum um framköllun ónæmisþols var safnað varðandi sjúklinga með dreyrasýki A sem höfðu myndað blokk gegn FVIII. Afturvirk mat var framkvæmt á 40 sjúklingum og 39 sjúklingar tóku þátt í framsýnni klínískri rannsókn á vegum rannsakanda. Gögn sýna fram á það að Helixate NexGen hefur verið notað til þess að framkalla ónæmisþol. Hjá þeim sjúklingum þar sem ónæmisþol náðist var hægt að koma í veg fyrir blæðingar eða meðhöndla þær með Helixate NexGen á ný og sjúklingur gat haldið áfram forvarnarmeðferð sem viðhaldsmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við greiningu allra skráðra tilvika um *in vivo* bata hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir sást að meðaltali 2% hækkun fyrir hverja a.e. sem gefin var af Helixate NexGen á hvert kg líkamsþunga. Þessar niðurstöður eru í samræmi við skráð gildi fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna.

Dreifing og brotthvarf

Eftir gjöf Helixate NexGen, minnkaði hámarksvirkni storkuþáttar VIII eftir tveggja fasa veldisfalli og var lokahelmingunartíminn að meðaltali um 15 klst. Þetta er svipað og fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna þar sem lokahelmingunartími er að meðaltali um 13 klst. Önnur lyfjahvarfagildi fyrir Helixate NexGen hleðsluskammt eru: Meðaltími lyfsins í blóði [MRT (0-48)] er um 22 klst. og úthreinsun er um 160 ml/klst. Meðal úthreinsun í upphafi hjá 14 fullorðnum sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð og fengu stöðugt innrennsli, er 188 ml/klst sem samsvarar 3,0 ml/klst/kg (á bilinu 1,6-4,6ml/klst/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Jafnvel við skammta sem voru margfalt hærri en ráðlagðir skammtar (miðað við líkamsþunga) og gefnir voru tilraunadýrum (músum, rottum, kanínum og hundum) komu ekki fram nein brád eða meðalbrád einkenni eitrunar.

Sértækar rannsóknir með endurtekna skammta til að kanna eiturveikun á æxlun, langvarandi eiturveikun og krabbameinsvaldandi veikun voru ekki gerðar með októkóg alfa vegna ónæmissvörunar gegn ósamkynja (heterologous) próteínum hjá öllum spendýrum öðrum en mönnum.

Engar rannsóknir voru gerðar á stökkbreytandi áhrifum Helixate NexGen þar sem engin stökkbreytandi áhrif komu fram *in vitro* eða *in vivo* við notkun lyfsins sem er forveri Helixate NexGen.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Glýsín

Natríumklóríð

Kalsíumklóríð

Histidín

Pólýsorbit 80

Sykur

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Aðeins má nota meðfylgjandi inngjafarsett þar sem meðferð getur misfarist sem afleiðing af aðsogi storkubáttar VIII úr mönnum á innra byrði sumra annarra innrennslissetta.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

In vitro rannsóknir hafa samt sem áður sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í PVC pokum fyrir stöðugt innrennsli í 24 klst. við 30°C. Sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki eftir blöndun er 3 klukkustundir.

Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösín í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Meðan á 30 mánaða heildargeymslutíma stendur má geyma pakkingu lyfsins við stofuhita (að 25°C) í takmarkaðan tíma, allt að 12 mánuði. Í þeim tilvikum fynist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetningu hettuglassins með lyfinu, hvort sem fyrr verður. Nýja fyrningardagsetningu skal skrifa á lok ytri umbúða.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Hver pakkning af Helixate NexGen inniheldur:

- Eitt hettuglas með stungulyfsstofni (10 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr halogenbútýl og álinnsigli).
- Eitt hettuglas með leysi (6 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr klórbútýl og álinnsigli).
- Auk þess pakkning með:
 - einu síublöndunarsetti 20/20 [Mix2Vial]
 - einu setti til bláæðarástungu
 - einni 5 ml einnota nál
 - tveimur einnota alkóhólvættum þurrkum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nákvæm lýsing á tilbúningi og gjöf er í fylgiseðli sem fylgir Helixate NexGen.

Helixate NexGen stungulyfsstofn á aðeins að leysa upp í meðfylgjandi leysi (2,5 ml af vatni fyrir stungulyf) og nota til þess meðfylgjandi sæft Mix2Vial síublöndunarsett. Blöndun fyrir innrennsli á að fara fram við smitgátaraðstæður. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.

Snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til allur stungulyfsstofninn er uppleystur. Eftir blöndun er lausnin tær. Lyf sem notuð eru í æð skal skoða fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og mislitunar Notið ekki Helixate NexGen ef það inniheldur sýnilegar agnir eða er ekki tært.

Eftir blöndun á að draga lausnina í gegnum Mix2Vial síublöndunarsettið upp í sæfðu sprautuna (hvort tveggja meðfylgjandi). Helixate NexGen á að blanda og gefa með þeim áhöldum sem fylgja með pakkningunni.

Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslausn skal fleygt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. ágúst 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. ágúst 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Helixate NexGen 1000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Hvert hettuglas inniheldur að lágmarki 1000 a.e. af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa). Storkupáttur VIII úr mönnum er framleiddur með raðbrigða DNA tækni (rDNA) í nýrnafrumum úr ungum hömstrum sem innihalda gen storkupáttar VIII úr mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Einn ml af Helixate NexGen inniheldur eftir blöndun u.þ.b. 400 a.e. (1000 a.e. / 2,5 ml) af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa).

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með því að nota eins þreps storkupróf borið saman við FDA Mega staðal sem var kvarðaður við WHO staðal í alþjóðlegum einingum (a.e.). Sértæk virkni Helixate NexGen er u.þ.b. 4.000 a.e./mg próteins.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofn: þurrt hvítt/gulleitt duft eða duftkaka.

Leysir: vatn fyrir stungulyf, tær, litlaus lausn.

Eftir blöndun er lyfið tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð eða varnandi meðferð við blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og er því ekki ætlað til notkunar við von Willebrandssjúkdómi.

Þetta lyf er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðferð við dreyrasyki.

Skammtar

Fjöldi gefinna eininga af storkupætti VIII er skilgreindur sem alþjóða einingar (a.e.) og tengjast gildandi WHO staðli fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er annað hvort gefin til kynna sem hundraðshluti (miðað við eðlilegt plasma manna) eða sem alþjóða einingar

(miðað við alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt VIII í plasma). Ein alþjóða eining (a.e.) af virkni storkupáttar VIII er jafngild magni storkupáttar VIII í einum ml af eðlilegu plasma manna.

Meðferð eftir þörfum

Ákvörðun á hæfilegum skammti af storkupætti VIII er byggð á niðurstöðum sem byggjast á reynslu, sem sýna að ein alþjóða eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamspunga eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um 1,5% til 2,5% miðað við eðlilega virkni. Hæfilegur skammtur er reiknaður út með því að nota eftirfarandi jöfnu:

I. Hæfilegur skammtur a.e. = líkamspungi (kg) $\times$ 0,5 x hækkun storkupáttar VIII sem óskað er eftir (% af eðlilegu)

II. Áætluð hækkun storkupáttar VIII (% af eðlilegu) = $\frac{2 \times \text{skammtur a.e.}}{\text{líkamspungi (kg)}}$

Skammtastærð, tíðni lyfjagjafar og lengd uppbótarmeðferðar þarf að ákveða eftir þörfum hvers sjúklings (þyngd, hve alvarlega blóðstorknunarferillinn er skertur, staðsetningu og hversu alvarleg blæðingin er, mótetnum sem til staðar eru og blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir).

Í eftirfarandi töflu eru leiðbeiningar fyrir lágmarkspéttni storkupáttar VIII í blóði. Í tilvikum upptalinna blæðinga, á virkni storkupáttar VIII ekki að fara niður fyrir uppgefið blóðgildi (% af eðlilegu) á samsvarandi tímabili:

Alvarleiki blæðingar / Tegund aðgerðar	Blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir (%) (a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.) / Meðferðarlengd (dagar)
Blæðing Byrjandi liðblæðing, blæðing í vöðva eða blæðing í munnholi	20 - 40	Endurtaka á gjöf á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti 1 dagur, þar til blæðing, sem verkir gefa til kynna, hefur stöðvast eða sár hafa gróð nægjanlega vel.
Alvarlegri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll (haematoma)	30 - 60	Endurtaka á innrennsli á 12 - 24 klst. fresti í 3 - 4 daga eða lengur þar til verkur og hreyfihömlun (disability) hefur lagast nægjanlega vel.
Lífshættuleg blæðing (svo sem innankúpublæðing, blæðing í hálsi eða alvarleg blæðing í kviðarholi)	60 - 100	Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til hætta er afstaðin.
Aðgerðir <i>Minni aðgerðir</i> þar með talið tanndráttur	30 - 60	Á 24 klst. fresti í að minnsta kosti 1 dag þar til sár hefur gróð nægjanlega vel.
<i>Stórar aðgerðir</i>	80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)	a) Einn hleðslukammtur í einu (bolus) Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til sár hefur gróð nægjanlega vel og síðan halda meðferð áfram í að minnsta kosti 7 daga til viðbótar til að viðhalda 30% - 60% virkni storkupáttar VIII (a.e./dl). b) Stöðugt innrennsli Aukið virkni storkupáttar VIII fyrir aðgerð með því að gefa fyrst hleðsluskammt og síðan strax á eftir stöðugt innrennsli (í a.e./kg/klst.), skammtaæðlögun með hliðsjón af sólarhringsúthreinsun hjá sjúklingi og ákjósanlegri þéttni storkupáttar VIII, í að minnsta kosti 7 daga.

Skammtastærðir og tíðni lyfjagjafa skal alltaf aðlagð klínískum áhrifum hjá hverjum einstökum sjúklingi. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Meðan á meðferð stendur er mælt með viðeigandi ákvörðun á virkni storkupáttar VIII til leiðbeiningar um skammt sem gefa á og hversu oft þarf að endurtaka innrennsli. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir er óhjákvæmilegt að viðhafa nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferð með því að framkvæma blóðstorknunargreiningu (virkni storkupáttar VIII í plasma). Einstaka sjúklingur getur svarað storkuþætti VIII mismunandi, sýnt mismunandi helmingunartíma og bata.

Stöðugt innrennsli

Við útreikning hraða innrennslis í upphafi má fá vitneskju um úthreinsun með því að gera kúrfu yfir dvínandi virkni fyrir aðgerð, eða byrja með hliðsjón af meðal virkni hjá þýðinu (3,0-3,5 ml/klst./kg) og síðan aðlaga skammta eftir þörfum.

Innrennslishraði (í ae/kg/klst) = Úthreinsun (í ml/klst/kg) × ákjósanleg virkni storkupáttar VIII (í a.e./ml).

Sýnt hefur verið fram á klínískan og *in vitro* stöðugleika við samfelld innrennli við notkun dæla með pólývínýlklóríð (PVC) geymi. Helixate NexGen inniheldur lítið magn hjálparefnisins pólýsorbats-80, sem vitað er að eykur hraða tví-(2-etylhexyl) phthalate (DEPH) útfellinga úr efnum sem innhalda pólývínýlklóríð (PVC). Þetta ber að hafa í huga þegar lyfið er gefið með stöðugu innrennsli.

Forvörn

Við langvarandi, fyrirbyggjandi meðferð við blæðingu hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki A eru venjulegir skammtar 20 til 40 a.e. af Helixate NexGen fyrir hvert kg líkamsþunga með 2-3 daga millibili.

Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur þurft að hafa styttra milli skammta og gefa stærri skammta.

Börn

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Helixate NexGen hjá börnum á öllum aldri. Gögn úr klínískum rannsóknum á 61 barni yngra en 6 ára og rannsóknum án inngrips á börnum á öllum aldri eru fyrirbyggjandi.

Sjúklingar með mótefni (inhibitors)

Fylgjast skal með myndun storkupáttar VIII mótefna hjá sjúklingum. Náist ekki sú storkupáttar VIII virkni í plasma sem ráð var fyrir gert eða ef ekki er unnt að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti skal rannsaka hvort storkupáttar VIII mótefni er til staðar. Ef mótefni með lægra gildi en 10 Bethesda einingar (BU) í ml er til staðar má vera að viðbótargjöf raðbrigða storkupáttar VIII hlutleysi mótefnið og áframhaldandi klínískt áhrifarík meðferð með Helixate NexGen verði möguleg. Ef hins vegar mótefni er til staðar eru nauðsynlegir skammtar hins vegar breytilegir og þeim þarf að breyta í samræmi við klíníska svörun og mælingu á virkni storkupáttar VIII í plasma. Hjá sjúklingum með mótefnatíttra hærri en 10 Bethesda einingar eða mikla ónæmisminnissvörun (anamnestic response) á að íhuga gjöf (virkjaðs) þykkni prótrombínflétu (PCC) eða lyfja með raðbrigða virkjuðum storkupætti VII (rFVIIa). Þessari meðferð skal stjórnað af læknum með reynslu í meðferð sjúklinga með dreyrasýki.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Helixate NexGen er gefið með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraði inndælingar fer eftir ástandi sjúklings (hámarkshraði inndælingar: 2 ml/mínútu).

Stöðugt innrennsli

Helixate NexGen má gefa með stöðugu innrennsli. Innrennslishraða á að reikna út á grundvelli úthreinsunar og ákjósanlegrar þéttni storkupáttar VIII.

Dæmi: Hjá 75 kg sjúklingi með úthreinsun sem er 3 ml/klst./kg, myndi innrennslishraði í byrjun vera 3 a.e./klst./kg, til að ná 100% þéttni storkupáttar VIII. Við útreikninga á ml/klst., skal margfalda innrennslishraða í a.e./klst./kg með kg líkamsþyngdar/þéttni lausnar (a.e./ml).

Dæmi um útreikning á innrennslishraða fyrir stöðugt innrennsli eftir inndælingu með stökum upphafsskammti.

	Ákjósanleg plasmaþéttni storkuþáttar VIII	Innrennslishraði a.e./klst./kg	Innrennslishraði hjá 75 kg sjúklingi ml/klst.
Úthreinsun: 3 ml/klst./kg			Þéttni rFVIII í lausn 100 a.e./ml 200 a.e./ml 400 a.e./ml
	100 % (1 a.e./ml)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 a.e./ml)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 a.e./ml)	1,2	0,9 0,45 0,225

Hraðara innrennsli getur verið nauðsynlegt við hraðari úthreinsun, þegar um miklar blæðingar er að ræða eða miklar vefjaskemmdir í skurðaðgerðum.

Eftir fyrstu 24 klukkustundirnar með stöðugu innrennsli á að endurreikna úthreinsun á hverjum degi með því að nota jafnvægisjöfnuna með útreiknaðri þéttni storkuþáttar VIII og innrennslishraða með því að nota eftirfarandi jöfnu:

Úthreinsun = innrennslishraði/raunþéttni storkuþáttar VIII.

Þegar innrennsli er stöðugt, skal skipta um innrennslispoka á 24 klst. fresti.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 og fylgiseðil um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt ofnæmisviðbrögð fyrir mýsa- eða hamsturspróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmi er hugsanlegt við notkun Helixate NexGen. Lyfið inniheldur snefil af mýsa- og hamsturspróteinum og mannaprótein önnur en storkuþátt VIII (sjá kafla 5.1).

Ef einkenni um ofnæmi koma fram skal ráðleggja sjúklingi að hætta notkun lyfsins án tafar og hafa samband við lækinn.

Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð svo sem kláða, ógleði, almennan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, mäs, lágþrýsting og bráðafnæmi.

Fái sjúklingur lost skal veita almenna meðferð við losti.

Blokkar

Myndun hlutleysandi mótefna (blokka) gegn storkuþætti VIII er þekktur fylgikvilli í meðferð hjá sjúklingum með dreyrasýki A. Þessi mótefni eru venjulega IgG ónæmisglóbúlín og hamla forhleypanði virkni (procoagulant activity) storkuþáttar VIII, sem mæld er í sérstökum Bethesda einingum (Modified Bethesda Units (BU)) í ml af plasma með notkun breyttrar mælingar (modified assay). Hætta á myndun mótefna er tengd útsetningu fyrir storkuþætti VIII og fyrir genapáttum m.a. og er hættan mest fyrstu 20 dagana. Mótefni geta myndast eftir fyrstu 100 útsetningardagana, en það er sjaldgæft.

Tilvik eru um að mótefni hafi myndast aftur (lágur títri) eftir að skipt hefur verið frá einum raðbrigða storkuþætti VIII í annan hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir lengur en í 100 daga og eru með sögu um mótefnamyndun. Því er ráðlagt að fylgjast vel með mótefnamyndun hjá öllum sjúklingum þegar skipt er frá einum raðbrigða storkuþætti í annan.

Almennt skal fylgjast vel með hvort sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII myndi mótefni og skal það gert með viðeigandi klínísku eftirliti og blóðrannsóknunum.

Ef tilætluðum gildum varðandi virkni storkupáttar VIII í plasma er ekki náð eða ef ekki tekst að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til þess að kanna hvort storkupáttar VIII blokkar eru fyrir hendi. Hjá sjúklingum með há gildi blokka er ekki víst að meðferð með storkupætti VIII beri árangur og íhuga skal aðra meðferðarmöguleika. Umönnun slíkra sjúklinga ætti að vera í umsjón lækna með reynslu af umsjón með dreyrasyki og blokka gegn storkupætti.

Stöðugt innrennsli

Í klínískri rannsókn á stöðugu innrennsli í skurðaðgerðum, var heparín notað til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslistað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Natríuminnihald

Í hverju hettuglasi er minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

Hjarta- og æðakvillar

Dreyrasjúklingar með áhættupætti eða sjúkdóma tengda hjarta og æðakerfi kunna að eiga sömu hættu á því að fá hjarta- og æðakvilla og sjúklingar sem ekki eru með dreyra, þegar storknun hefur verið leiðrétt með FVIII.

Hækkun á gildum storkupáttar VIII eftir gjöf, sérstaklega þegar fyrir hendi eru áhættupættir tengdir hjarta og æðakerfi, kann að skapa a.m.k. sömu hættu á blóðtappa eða kransæðastíflu og hjá sjúklingum sem ekki eru með dreyra. Því þarf að meta sjúklinga og fylgjast með þeim með tilliti til áhættupátta á hjarta.

Fylgikvillar tengdir hollegg

Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríudreyra og segamyndun við hollegg.

Skráning

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem Helixate NexGen er gefið sjúklingi séu nafn og lotunúmer skráð til þess að viðhalda rekjanleika á milli sjúklings og lotu lyfsins.

Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem hér koma fram eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir Helixate NexGen við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir til að kanna áhrif á æxlun hafa verið gerðar með Helixate NexGen.

Meðganga og brjóstgjöf

Þar sem tíðni dreyrasyki A hjá konum er mjög lítil er engin reynsla af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Helixate NexGen á því aðeins að nota á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti að brýna nauðsyn beri til.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Helixate NexGen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisatriðum

Ofnæmisviðbrögð (sem kunna að fela í sér ofsabjúg, sviða og sársauka á innrennslisstað, kuldahroll, andlitsroða, útbreiddan ofsakláða, höfuðverk, ofsakláða, lágþrýsting, svefndrunga, ógleði, óróleika, hraðtakt, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, mäs) hafa komið fram með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII og þau geta í sumum tilvikum þróast yfir í alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið lost). Viðbrögð í húð eru sérstaklega algeng, en þróun yfir í bráðaofnæmi (þar með talið lost) er talið mjög sjaldgæft.

Sjúklingar með dreyrasýki A kunna að mynda hlutleysandi mótefni (blokka) gegn storkupætti VIII. Þetta ástand kann að koma fram sem ónóg klínísk svörun. Í slíkum tilfellum er mælt með að haft sé samband við sérstaka blæðaramiðstöð.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan sem kemur fram hér á eftir er í samræmi við MedDRA líffæraflokkun (líffæraflokkun og ákjósanlegasta heiti).

Tíðni aukaverkana hefur verið metin á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA stöðluð líffæraflokkun	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir/Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum án nokkurrar eða lítillar fyrri meðferðar)*		Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður í klínískum rannsóknnum og rannsóknnum eftir markaðssetningu)*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á innrennslisstað		Hitaviðbrögð tengd innrennsli (hiti)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð tengd húð (kláði, ofsakláði og útbrot)		Almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, ógleði, óeðlilegur blóðþrýstingur og svimi)	
Taugakerfi					Truflað bragðskyn

* sjá eftirfarandi kafla

Lýsing á völdum aukaverkunar

Myndun blokka

Tilkynnt hefur verið um myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 4.4).

Helixate NexGen hefur verið notað í klínískum rannsóknum til meðferðar á blæðingum hjá 37 sjúklingum, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og hjá 23 börnum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð (skilgreind sem ≤ 4 dagar á lyfinu) með leifar af storkupætti VIII:C < 2 a.e./dl. Fimm af 37 (14%) sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 af 23 (17%) sjúklingum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð með Helixate NexGen mynduðu mótefni meðan á 20 daga útsetningu stóð. Samtals 9 af 60 (15%) þróuðu með sér mótefni. Einn sjúklingur kom ekki í eftirfylgni og einn sjúklingur myndaði blokka með lágum títurum við eftirfylgni eftir rannsókn. Í einni áhorfsrannsókn reyndist nýgengi myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með alvarlega dreyrasýki A vera 64/183 (37,7%) með Helixate NexGen (með eftirfylgni í allt að 75 daga útsetningar).

Í klínískum rannsóknum með 73 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (skilgreind sem ≥ 100 dagar á lyfinu) og var fylgt eftir í fjögur ár komu ekki fram ný mótefni. Í umfangsmiklum áhorfsrannsóknum með yfir 1.000 sjúklingum eftir skráningu á Helixate NexGen kom eftirfarandi fram: Ný mótefni mynduðust hjá innan við 0,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður.

Börn

Búið er við að tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum séu sambærileg í öllum sjúklingahópum nema hvað varðar myndun blokka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki ofskömmunar raðbrigða storkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf: storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02B D02.

Verkunarháttur

Storkupáttur VIII/von Willebrand storkupáttur (vWF) flétta samanstandur af tveimur sameindum (storkupáttur VIII og vWF) með mismunandi lífeðlisfræðilega verkun. Við innrennsli í sjúkling með dreyrasýki binst storkupáttur VIII við vWF í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur VIII verkar sem hjálparþáttur (cofactor) virkjaðs storkupáttar IX og hraðar umbreytingu á storkupætti X í virkjaðan storkupátt X. Virkjaður storkupáttur X umbreytir prótrombíni í trombín. Trombín umbreytir síðan fibrínógeni í fibrín og kökkur getur myndast. Dreyrasýki A er kynbundinn arfgengur blóðsjúkdómur sem stafar af lækkuðum gildum storkupáttar VIII:C og leiðir til mikilla blæðinga inn á liði, vöðva og innri líffæri annað hvort af sjálfu sér eða vegna áverka í slysum eða við skurðaðgerðir. Með uppbótarmeðferð er styrkur storkupáttar VIII í plasma aukinn og þannig er möguleg tímabundin leiðrétting á storkupáttarskort og stilling á blæðingarhneigð.

Lyfhrif

Ákvörðun á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)) er hentugt *in vitro* próf til að meta líffræðilega virkni storkuþáttar VIII. Trombóplasmíntími er lengdur hjá öllum dreyrasjúklingum. Hve vel og lengi trombóplasmíntími helst eðlilegur eftir gjöf Helixate NexGen er svipað og sést eftir gjöf storkuþáttar VIII sem unninn er úr blóði manna.

Stöðugt innrennsli

Komið hefur fram í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með dreyrasýki A, sem gengist hafa undir stórar skurðaðgerðir, að nota má Helixate NexGen sem stöðugt innrennsli í skurðaðgerð (fyrir aðgerð, meðan á henni stendur og eftir aðgerð). Í rannsókninni var notað heparín til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslisstað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Ofnæmi

Í rannsóknum hefur enginn sjúklingur myndað mótefnatíttra sem hafa klíníska þýðingu, gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteínum sem er í lyfinu. Hins vegar er hugsanlegt ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfsins, t.d. votti af músa- og hamsturspróteínum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Framköllun ónæmisþols (ITI, Immune Tolerance Induction)

Gögnum um framköllun ónæmisþols var safnað varðandi sjúklinga með dreyrasýki A sem höfðu myndað blokka gegn FVIII. Afturvirk mat var framkvæmt á 40 sjúklingum og 39 sjúklingar tóku þátt í framsýnni klínískri rannsókn á vegum rannsakanda. Gögn sýna fram á það að Helixate NexGen hefur verið notað til þess að framkalla ónæmisþol. Hjá þeim sjúklingum þar sem ónæmisþol náðist var hægt að koma í veg fyrir blæðingar eða meðhöndla þær með Helixate NexGen á ný og sjúklingur gat haldið áfram forvarnarmeðferð sem viðhaldsmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við greiningu allra skráðra tilvika um *in vivo* bata hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir sást að meðaltali 2% hækkun fyrir hverja a.e. sem gefin var af Helixate NexGen á hvert kg líkamsþunga. Þessar niðurstöður eru í samræmi við skráð gildi fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna.

Dreifing og brotthvarf

Eftir gjöf Helixate NexGen, minnkaði hámarksvirkni storkuþáttar VIII eftir tveggja fasa veldisfalli og var lokahelmingunartíminn að meðaltali um 15 klst. Þetta er svipað og fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna þar sem lokahelmingunartími er að meðaltali um 13 klst. Önnur lyfjahvarfagildi fyrir Helixate NexGen hleðsluskammt eru: Meðaltími lyfsins í blóði [MRT (0-48)] er um 22 klst. og úthreinsun er um 160 ml/klst. Meðal úthreinsun í upphafi hjá 14 fullorðnum sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð og fengu stöðugt innrennsli, er 188 ml/klst sem samsvarar 3,0 ml/klst/kg (á bilinu 1,6-4,6ml/klst/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Jafnvel við skammta sem voru margfalt hærri en ráðlagðir skammtar (miðað við líkamsþunga) og gefnir voru tilraunadýrum (músum, rottum, kanínum og hundum) komu ekki fram nein brád eða meðalbrád einkenni eitrunar.

Sértækar rannsóknir með endurtekna skammta til að kanna eiturverkun á æxlun, langvarandi eiturverkun og krabbameinsvaldandi verkun voru ekki gerðar með októkóg alfa vegna ónæmissvörunar gegn ósamkynja (heterologous) próteínum hjá öllum spendýrum öðrum en mönnum.

Engar rannsóknir voru gerðar á stökkbreytandi áhrifum Helixate NexGen þar sem engin stökkbreytandi áhrif komu fram *in vitro* eða *in vivo* við notkun lyfsins sem er forveri Helixate NexGen.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Glýsín

Natríumklóríð

Kalsíumklóríð

Histidín

Pólýsorbit 80

Sykur

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Aðeins má nota meðfylgjandi inngjafarsett þar sem meðferð getur misfarist sem afleiðing af aðsogi storkuþáttar VIII úr mönnum á innra byrði sumra annarra innrennslissetta.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

In vitro rannsóknir hafa samt sem áður sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í PVC pokum fyrir stöðugt innrennsli í 24 klst. við 30°C. Sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki eftir blöndun er 3 klukkustundir.

Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösín í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Meðan á 30 mánaða heildargeymslutíma stendur má geyma pakkingu lyfsins við stofuhita (að 25°C) í takmarkaðan tíma, allt að 12 mánuði. Í þeim tilvikum fynist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetningu hettuglassins með lyfinu, hvort sem fyrr verður. Nýja fyrningardagsetningu skal skrifa á lok ytri umbúða.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Hver pakkning af Helixate NexGen inniheldur:

- Eitt hettuglas með stungulyfsstofni (10 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr halogenbútýl og álinnsigli).
- Eitt hettuglas með leysi (6 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr klórbútýl og álinnsigli).
- Auk þess pakkning með:
 - einu síublöndunarsetti 20/20 [Mix2Vial]
 - einu setti til bláæðarástungu
 - einni 5 ml einnota nál
 - tveimur einnota alkóhólvættum þurrkum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nákvæm lýsing á tilbúningi og gjöf er í fylgiseðli sem fylgir Helixate NexGen.

Helixate NexGen stungulyfsstofn á aðeins að leysa upp í meðfylgjandi leysi (2,5 ml af vatni fyrir stungulyf) og nota til þess meðfylgjandi sæft Mix2Vial síublöndunarsett. Blöndun fyrir innrennsli á að fara fram við smitgátaraðstæður. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.

Snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til allur stungulyfsstofninn er uppleystur. Eftir blöndun er lausnin tær. Lyf sem notuð eru í æð skal skoða fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og mislitunar Notið ekki Helixate NexGen ef það inniheldur sýnilegar agnir eða er ekki tært.

Eftir blöndun á að draga lausnina í gegnum Mix2Vial síublöndunarsettið upp í sæfðu sprautuna (hvort tveggja meðfylgjandi). Helixate NexGen á að blanda og gefa með þeim áhöldum sem fylgja með pakkningunni.

Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslausn skal fleygt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. ágúst 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. ágúst 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Helixate NexGen 2000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Hvert hettuglas inniheldur að lágmarki 2000 a.e. af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa). Storkupáttur VIII úr mönnum er framleiddur með raðbrigða DNA tækni (rDNA) í nýrnafrumum úr ungum hömstrum sem innihalda gen storkupáttar VIII úr mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Einn ml af Helixate NexGen inniheldur eftir blöndun u.þ.b. 400 a.e. (2000 a.e. / 5,0 ml) af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa).

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með því að nota eins þreps storkupróf borið saman við FDA Mega staðal sem var kvarðaður við WHO staðal í alþjóðlegum einingum (a.e.). Sértæk virkni Helixate NexGen er u.þ.b. 4.000 a.e./mg próteins.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofn: þurrt hvítt/gulleitt duft eða duftkaka.

Leysir: vatn fyrir stungulyf, tær, litlaus lausn.

Eftir blöndun er lyfið tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð eða varnandi meðferð við blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og er því ekki ætlað til notkunar við von Willebrandssjúkdómi.

Þetta lyf er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðferð við dreyrasyki.

Skammtar

Fjöldi gefinna eininga af storkupætti VIII er skilgreindur sem alþjóða einingar (a.e.) og tengjast gildandi WHO staðli fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er annað hvort gefin til kynna sem hundraðshluti (miðað við eðlilegt plasma manna) eða sem alþjóða einingar

(miðað við alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt VIII í plasma). Ein alþjóða eining (a.e.) af virkni storkupáttar VIII er jafngild magni storkupáttar VIII í einum ml af eðlilegu plasma manna.

Meðferð eftir þörfum

Ákvörðun á hæfilegum skammti af storkupætti VIII er byggð á niðurstöðum sem byggjast á reynslu, sem sýna að ein alþjóða eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamspunga eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um 1,5% til 2,5% miðað við eðlilega virkni. Hæfilegur skammtur er reiknaður út með því að nota eftirfarandi jöfnu:

I. Hæfilegur skammtur a.e. = líkamspungi (kg) $\times$ 0,5 x hækkun storkupáttar VIII sem óskað er eftir (% af eðlilegu)

II. Áætluð hækkun storkupáttar VIII (% af eðlilegu) = $\frac{2 \times \text{skammtur a.e.}}{\text{líkamspungi (kg)}}$

Skammtastærð, tíðni lyfjagjafar og lengd uppbótarmeðferðar þarf að ákveða eftir þörfum hvers sjúklings (þyngd, hve alvarlega blóðstorknunarferillinn er skertur, staðsetningu og hversu alvarleg blæðingin er, mótetnum sem til staðar eru og blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir).

Í eftirfarandi töflu eru leiðbeiningar fyrir lágmarkspéttni storkupáttar VIII í blóði. Í tilvikum upptalinna blæðinga, á virkni storkupáttar VIII ekki að fara niður fyrir uppgefið blóðgildi (% af eðlilegu) á samsvarandi tímabili:

Alvarleiki blæðingar / Tegund aðgerðar	Blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir (%) (a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.) / Meðferðarlengd (dagar)
Blæðing Byrjandi liðblæðing, blæðing í vöðva eða blæðing í munnholi	20 - 40	Endurtaka á gjöf á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti 1 dagur, þar til blæðing, sem verkir gefa til kynna, hefur stöðvast eða sár hafa gróð nægjanlega vel.
Alvarlegri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll (haematoma)	30 - 60	Endurtaka á innrennsli á 12 - 24 klst. fresti í 3 - 4 daga eða lengur þar til verkur og hreyfihömlun (disability) hefur lagast nægjanlega vel.
Lífshættuleg blæðing (svo sem innankúpublæðing, blæðing í hálsi eða alvarleg blæðing í kviðarholi)	60 - 100	Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til hætta er afstaðin.
Aðgerðir <i>Minni aðgerðir</i> þar með talið tanndráttur	30 - 60	Á 24 klst. fresti í að minnsta kosti 1 dag þar til sár hefur gróð nægjanlega vel.
<i>Stórar aðgerðir</i>	80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)	a) Einn hleðslukammtur í einu (bolus) Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til sár hefur gróð nægjanlega vel og síðan halda meðferð áfram í að minnsta kosti 7 daga til viðbótar til að viðhalda 30% - 60% virkni storkupáttar VIII (a.e./dl). b) Stöðugt innrennsli Aukið virkni storkupáttar VIII fyrir aðgerð með því að gefa fyrst hleðsluskammt og síðan strax á eftir stöðugt innrennsli (í a.e./kg/klst.), skammtaaðlögun með hliðsjón af sólarhringsúthreinsun hjá sjúklingi og ákjósanlegri þéttni storkupáttar VIII, í að minnsta kosti 7 daga.

Skammtastærðir og tíðni lyfjagjafa skal alltaf aðlagð klínískum áhrifum hjá hverjum einstökum sjúklingi. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Meðan á meðferð stendur er mælt með viðeigandi ákvörðun á virkni storkupáttar VIII til leiðbeiningar um skammt sem gefa á og hversu oft þarf að endurtaka innrennsli. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir er óhjákvæmilegt að viðhafa nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferð með því að framkvæma blóðstorknunargreiningu (virkni storkupáttar VIII í plasma). Einstaka sjúklingur getur svarað storkuþætti VIII mismunandi, sýnt mismunandi helmingunartíma og bata.

Stöðugt innrennsli

Við útreikning hraða innrennslis í upphafi má fá vitneskju um úthreinsun með því að gera kúrfu yfir dvínandi virkni fyrir aðgerð, eða byrja með hliðsjón af meðal virkni hjá þýðinu (3,0-3,5 ml/klst./kg) og síðan aðlaga skammta eftir þörfum.

Innrennslishraði (í ae/kg/klst) = Úthreinsun (í ml/klst/kg) × ákjósanleg virkni storkupáttar VIII (í a.e./ml).

Sýnt hefur verið fram á klínískan og *in vitro* stöðugleika við samfelld innrennli við notkun dæla með pólývínýlklóríð (PVC) geymi. Helixate NexGen inniheldur lítið magn hjálparefnisins pólýsorbats-80, sem vitað er að eykur hraða tví-(2-etylhexyl) phthalate (DEPH) útfellinga úr efnum sem innhalda pólývínýlklóríð (PVC). Þetta ber að hafa í huga þegar lyfið er gefið með stöðugu innrennsli.

Forvörn

Við langvarandi, fyrirbyggjandi meðferð við blæðingu hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki A eru venjulegir skammtar 20 til 40 a.e. af Helixate NexGen fyrir hvert kg líkamsþunga með 2-3 daga millibili.

Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur þurft að hafa styttra milli skammta og gefa stærri skammta.

Börn

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Helixate NexGen hjá börnum á öllum aldri. Gögn úr klínískum rannsóknum á 61 barni yngra en 6 ára og rannsóknum án inngrips á börnum á öllum aldri eru fyrirbyggjandi.

Sjúklingar með mótefni (inhibitors)

Fylgjast skal með myndun storkupáttar VIII mótefna hjá sjúklingum. Náist ekki sú storkupáttar VIII virkni í plasma sem ráð var fyrir gert eða ef ekki er unnt að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti skal rannsaka hvort storkupáttar VIII mótefni er til staðar. Ef mótefni með lægra gildi en 10 Bethesda einingar (BU) í ml er til staðar má vera að viðbótargjöf raðbrigða storkupáttar VIII hlutleysi mótefnið og áframhaldandi klínískt áhrifarík meðferð með Helixate NexGen verði möguleg. Ef hins vegar mótefni er til staðar eru nauðsynlegir skammtar hins vegar breytilegir og þeim þarf að breyta í samræmi við klíníska svörun og mælingu á virkni storkupáttar VIII í plasma. Hjá sjúklingum með mótefnatíttra hærri en 10 Bethesda einingar eða mikla ónæmisminnissvörun (anamnestic response) á að íhuga gjöf (virkjaðs) þykkni prótrombínflétu (PCC) eða lyfja með raðbrigða virkjuðum storkupætti VII (rFVIIa). Þessari meðferð skal stjórnað af læknum með reynslu í meðferð sjúklinga með dreyrasýki.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Helixate NexGen er gefið með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraði inndælingar fer eftir ástandi sjúklings (hámarkshraði inndælingar: 2 ml/mínútu).

Stöðugt innrennsli

Helixate NexGen má gefa með stöðugu innrennsli. Innrennslishraða á að reikna út á grundvelli úthreinsunar og ákjósanlegrar þéttni storkupáttar VIII.

Dæmi: Hjá 75 kg sjúklingi með úthreinsun sem er 3 ml/klst./kg, myndi innrennslishraði í byrjun vera 3 a.e./klst./kg, til að ná 100% þéttni storkupáttar VIII. Við útreikninga á ml/klst., skal margfalda innrennslishraða í a.e./klst./kg með kg líkamsþyngdar/þéttni lausnar (a.e./ml).

Dæmi um útreikning á innrennslishraða fyrir stöðugt innrennsli eftir inndælingu með stökum upphafsskammti.

	Ákjósanleg plasmaþéttni storkuþáttar VIII	Innrennslishraði a.e./klst./kg	Innrennslishraði hjá 75 kg sjúklingi ml/klst.		
Úthreinsun: 3 ml/klst./kg			Þéttni rFVIII í lausn 100 a.e./ml 200 a.e./ml 400 a.e./ml		
	100 % (1 a.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 a.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 a.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hraðara innrennsli getur verið nauðsynlegt við hraðari úthreinsun, þegar um miklar blæðingar er að ræða eða miklar vefjaskemmdir í skurðaðgerðum.

Eftir fyrstu 24 klukkustundirnar með stöðugu innrennsli á að endurreikna úthreinsun á hverjum degi með því að nota jafnvægisjöfnuna með útreiknaðri þéttni storkuþáttar VIII og innrennslishraða með því að nota eftirfarandi jöfnu:

Úthreinsun = innrennslishraði/raunþéttni storkuþáttar VIII.

Þegar innrennsli er stöðugt, skal skipta um innrennslispoka á 24 klst. fresti.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 og fylgiseðil um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt ofnæmisviðbrögð fyrir músa- eða hamsturspróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmi er hugsanlegt við notkun Helixate NexGen. Lyfið inniheldur snefil af músa- og hamsturspróteinum og mannaprótein önnur en storkuþátt VIII (sjá kafla 5.1).

Ef einkenni um ofnæmi koma fram skal ráðleggja sjúklingi að hætta notkun lyfsins án tafar og hafa samband við lækinn.

Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð svo sem kláða, ógleði, almennan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, mäs, lágþrýsting og bráðafnæmi.

Fái sjúklingur lost skal veita almenna meðferð við losti.

Blokkar

Myndun hlutleysandi mótefna (blokka) gegn storkuþætti VIII er þekktur fylgikvilli í meðferð hjá sjúklingum með dreyrasýki A. Þessi mótefni eru venjulega IgG ónæmisglóbúlín og hamla forhleypanði virkni (procoagulant activity) storkuþáttar VIII, sem mæld er í sérstökum Bethesda einingum (Modified Bethesda Units (BU)) í ml af plasma með notkun breyttrar mælingar (modified assay). Hætta á myndun mótefna er tengd útsetningu fyrir storkuþætti VIII og fyrir genapáttum m.a. og er hættan mest fyrstu 20 dagana. Mótefni geta myndast eftir fyrstu 100 útsetningardagana, en það er sjaldgæft.

Tilvik eru um að mótefni hafi myndast aftur (lágur títri) eftir að skipt hefur verið frá einum raðbrigða storkuþætti VIII í annan hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir lengur en í 100 daga og eru með sögu um mótefnamyndun. Því er ráðlagt að fylgjast vel með mótefnamyndun hjá öllum sjúklingum þegar skipt er frá einum raðbrigða storkuþætti í annan.

Almennt skal fylgjast vel með hvort sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII myndi mótefni og skal það gert með viðeigandi klínísku eftirliti og blóðrannsóknunum.

Ef tilætluðum gildum varðandi virkni storkupáttar VIII í plasma er ekki náð eða ef ekki tekst að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til þess að kanna hvort storkupáttar VIII blokkar eru fyrir hendi. Hjá sjúklingum með há gildi blokka er ekki víst að meðferð með storkupætti VIII beri árangur og íhuga skal aðra meðferðarmöguleika. Umönnun slíkra sjúklinga ætti að vera í umsjón lækna með reynslu af umsjón með dreyrasyki og blokka gegn storkupætti.

Stöðugt innrennsli

Í klínískri rannsókn á stöðugu innrennsli í skurðaðgerðum, var heparín notað til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslistað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Natríuminnihald

Í hverju hettuglasi er minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

Hjarta- og æðakvillar

Dreyrasjúklingar með áhættupætti eða sjúkdóma tengda hjarta og æðakerfi kunna að eiga sömu hættu á því að fá hjarta- og æðakvilla og sjúklingar sem ekki eru með dreyra, þegar storknun hefur verið leiðrétt með FVIII.

Hækkun á gildum storkupáttar VIII eftir gjöf, sérstaklega þegar fyrir hendi eru áhættupættir tengdir hjarta og æðakerfi, kann að skapa a.m.k. sömu hættu á blóðtappa eða kransæðastíflu og hjá sjúklingum sem ekki eru með dreyra. Því þarf að meta sjúklinga og fylgjast með þeim með tilliti til áhættupátta á hjarta.

Fylgikvillar tengdir hollegg

Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríudreyra og segamyndun við hollegg.

Skráning

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem Helixate NexGen er gefið sjúklingi séu nafn og lotunúmer skráð til þess að viðhalda rekjanleika á milli sjúklings og lotu lyfsins.

Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem hér koma fram eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir Helixate NexGen við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir til að kanna áhrif á æxlun hafa verið gerðar með Helixate NexGen.

Meðganga og brjóstgjöf

Þar sem tíðni dreyrasyki A hjá konum er mjög lítil er engin reynsla af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Helixate NexGen á því aðeins að nota á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti að brýna nauðsyn beri til.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Helixate NexGen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisatriðum

Ofnæmisviðbrögð (sem kunna að fela í sér ofsabjúg, sviða og sársauka á innrennslisstað, kuldahroll, andlitsroða, útbreiddan ofsakláða, höfuðverk, ofsakláða, lágþrýsting, svefndrunga, ógleði, óróleika, hraðtakt, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, mäs) hafa komið fram með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII og þau geta í sumum tilvikum þróast yfir í alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið lost). Viðbrögð í húð eru sérstaklega algeng, en þróun yfir í bráðaofnæmi (þar með talið lost) er talið mjög sjaldgæft.

Sjúklingar með dreyrasýki A kunna að mynda hlutleysandi mótefni (blokka) gegn storkupætti VIII. Þetta ástand kann að koma fram sem ónóg klínísk svörun. Í slíkum tilfellum er mælt með að haft sé samband við sérstaka blæðaramiðstöð.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan sem kemur fram hér á eftir er í samræmi við MedDRA líffæraflokkun (líffæraflokkun og ákjósanlegasta heiti).

Tíðni aukaverkana hefur verið metin á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA stöðluð líffæraflokkun	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir/Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum án nokkurrar eða lítillar fyrri meðferðar)*		Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður í klínískum rannsóknnum og rannsóknnum eftir markaðssetningu)*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á innrennslisstað		Hitaviðbrögð tengd innrennsli (hiti)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð tengd húð (kláði, ofsakláði og útbrot)		Almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, ógleði, óeðlilegur blóðþrýstingur og svimi)	
Taugakerfi					Truflað bragðskyn

* sjá eftirfarandi kafla

Lýsing á völdum aukaverkunar

Myndun blokka

Tilkynnt hefur verið um myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 4.4).

Helixate NexGen hefur verið notað í klínískum rannsóknum til meðferðar á blæðingum hjá 37 sjúklingum, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og hjá 23 börnum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð (skilgreind sem ≤ 4 dagar á lyfinu) með leifar af storkupætti VIII:C < 2 a.e./dl. Fimm af 37 (14%) sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 af 23 (17%) sjúklingum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð með Helixate NexGen mynduðu mótefni meðan á 20 daga útsetningu stóð. Samtals 9 af 60 (15%) þróuðu með sér mótefni. Einn sjúklingur kom ekki í eftirfylgni og einn sjúklingur myndaði blokka með lágum títurum við eftirfylgni eftir rannsókn. Í einni áhorfsrannsókn reyndist nýgengi myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með alvarlega dreyrasýki A vera 64/183 (37,7%) með Helixate NexGen (með eftirfylgni í allt að 75 daga útsetningar).

Í klínískum rannsóknum með 73 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (skilgreind sem ≥ 100 dagar á lyfinu) og var fylgt eftir í fjögur ár komu ekki fram ný mótefni. Í umfangsmiklum áhorfsrannsóknum með yfir 1.000 sjúklingum eftir skráningu á Helixate NexGen kom eftirfarandi fram: Ný mótefni mynduðust hjá innan við 0,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður.

Börn

Búið er við að tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum séu sambærileg í öllum sjúklingahópum nema hvað varðar myndun blokka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki ofskömmunar raðbrigða storkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf: storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02B D02.

Verkunarháttur

Storkupáttur VIII/von Willebrand storkupáttar (vWF) flétta samanstandur af tveimur sameindum (storkupáttur VIII og vWF) með mismunandi lífeðlisfræðilega verkun. Við innrennsli í sjúkling með dreyrasýki binst storkupáttur VIII við vWF í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur VIII verkar sem hjálparþáttur (cofactor) virkjaðs storkupáttar IX og hraðar umbreytingu á storkupætti X í virkjaðan storkupátt X. Virkjaður storkupáttur X umbreytir prótrombín í trombín. Trombín umbreytir síðan fibrínógeni í fibrín og kökkur getur myndast. Dreyrasýki A er kynbundinn arfgengur blóðsjúkdómur sem stafar af lækkuðum gildum storkupáttar VIII:C og leiðir til mikilla blæðinga inn á liði, vöðva og innri líffæri annað hvort af sjálfu sér eða vegna áverka í slysum eða við skurðaðgerðir. Með uppbótarmeðferð er styrkur storkupáttar VIII í plasma aukinn og þannig er möguleg tímabundin leiðrétting á storkupáttarskort og stilling á blæðingarhneigð.

Lyfhrif

Ákvörðun á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)) er hentugt *in vitro* próf til að meta líffræðilega virkni storkuþáttar VIII. Trombóplasmíntími er lengdur hjá öllum dreyrasjúklingum. Hve vel og lengi trombóplasmíntími helst eðlilegur eftir gjöf Helixate NexGen er svipað og sést eftir gjöf storkuþáttar VIII sem unninn er úr blóði manna.

Stöðugt innrennsli

Komið hefur fram í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með dreyrasýki A, sem gengist hafa undir stórar skurðaðgerðir, að nota má Helixate NexGen sem stöðugt innrennsli í skurðaðgerð (fyrir aðgerð, meðan á henni stendur og eftir aðgerð). Í rannsókninni var notað heparín til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslisstað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Ofnæmi

Í rannsóknum hefur enginn sjúklingur myndað mótefnaútra sem hafa klínísku þýðingu, gegn þeim votti af mýsa- og hamsturspróteínum sem er í lyfinu. Hins vegar er hugsanlegt ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfsins, t.d. votti af mýsa- og hamsturspróteínum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Framköllun ónæmisþols (ITI, *Immune Tolerance Induction*)

Gögnum um framköllun ónæmisþols var safnað varðandi sjúklinga með dreyrasýki A sem höfðu myndað blokk gegn FVIII. Áfturvirk mat var framkvæmt á 40 sjúklingum og 39 sjúklingar tóku þátt í framsýnni klínískri rannsókn á vegum rannsakanda. Gögn sýna fram á það að Helixate NexGen hefur verið notað til þess að framkalla ónæmisþol. Hjá þeim sjúklingum þar sem ónæmisþol náðist var hægt að koma í veg fyrir blæðingar eða meðhöndla þær með Helixate NexGen á ný og sjúklingur gat haldið áfram forvarnarmeðferð sem viðhaldsmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við greiningu allra skráðra tilvika um *in vivo* bata hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir sást að meðaltali 2% hækkun fyrir hverja a.e. sem gefin var af Helixate NexGen á hvert kg líkamspunga. Þessar niðurstöður eru í samræmi við skráð gildi fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna.

Dreifing og brotthvarf

Eftir gjöf Helixate NexGen, minnkaði hámarksvirkni storkuþáttar VIII eftir tveggja fasa veldisfalli og var lokahelmingunartíminn að meðaltali um 15 klst. Þetta er svipað og fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna þar sem lokahelmingunartími er að meðaltali um 13 klst. Önnur lyfjahvarfagildi fyrir Helixate NexGen hleðsluskammt eru: Meðaltími lyfsins í blóði [MRT (0-48)] er um 22 klst. og úthreinsun er um 160 ml/klst. Meðal úthreinsun í upphafi hjá 14 fullorðnum sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð og fengu stöðugt innrennsli, er 188 ml/klst sem samsvarar 3,0 ml/klst/kg (á bilinu 1,6-4,6ml/klst/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Jafnvel við skammta sem voru margfalt hærri en ráðlagðir skammtar (miðað við líkamspunga) og gefnir voru tilraunadýrum (músum, rottum, kanínum og hundum) komu ekki fram nein bráð eða meðalbráð einkenni eitrunar.

Sértækar rannsóknir með endurtekna skammta til að kanna eiturveikun á æxlun, langvarandi eiturveikun og krabbameinsvaldandi veikun voru ekki gerðar með októkóg alfa vegna ónæmissvörunar gegn ósamkynja (heterologous) próteínum hjá öllum spendýrum öðrum en mönnum.

Engar rannsóknir voru gerðar á stökkbreytandi áhrifum Helixate NexGen þar sem engin stökkbreytandi áhrif komu fram *in vitro* eða *in vivo* við notkun lyfsins sem er forveri Helixate NexGen.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Glýsín

Natríumklóríð

Kalsíumklóríð

Histidín

Pólýsorbit 80

Sykur

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Aðeins má nota meðfylgjandi inngjafarsett þar sem meðferð getur misfarist sem afleiðing af aðsogi storkubáttar VIII úr mönnum á innra byrði sumra annarra innrennslissetta.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

In vitro rannsóknir hafa samt sem áður sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í PVC pokum fyrir stöðugt innrennsli í 24 klst. við 30°C. Sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki eftir blöndun er 3 klukkustundir.

Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösín í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Meðan á 30 mánaða heildargeymslutíma stendur má geyma pakkingu lyfsins við stofuhita (að 25°C) í takmarkaðan tíma, allt að 12 mánuði. Í þeim tilvikum fynist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetningu hettuglassins með lyfinu, hvort sem fyrir verður. Nýja fyrningardagsetningu skal skrifa á lok ytri umbúða.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Hver pakkning af Helixate NexGen inniheldur:

- Eitt hettuglas með stungulyfsstofni (10 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr halogenbútýl og álinnsigli).
- Eitt hettuglas með leysi (6 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr klórbútýl og álinnsigli).
- Auk þess pakkning með:
 - einu síublöndunarsetti 20/20 [Mix2Vial]
 - einu setti til bláæðarástungu
 - einni 5 ml einnota nál
 - tveimur einnota alkóhólvættum þurrkum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nákvæm lýsing á tilbúningi og gjöf er í fylgiseðli sem fylgir Helixate NexGen.

Helixate NexGen stungulyfsstofn á aðeins að leysa upp í meðfylgjandi leysi (5,0 ml af vatni fyrir stungulyf) og nota til þess meðfylgjandi sæft Mix2Vial síublöndunarsett. Blöndun fyrir innrennsli á að fara fram við smitgátaraðstæður. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.

Snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til allur stungulyfsstofninn er uppleystur. Eftir blöndun er lausnin tær. Lyf sem notuð eru í æð skal skoða fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og mislitunar Notið ekki Helixate NexGen ef það inniheldur sýnilegar agnir eða er ekki tært.

Eftir blöndun á að draga lausnina í gegnum Mix2Vial síublöndunarsettið upp í sæfðu sprautuna (hvort tveggja meðfylgjandi). Helixate NexGen á að blanda og gefa með þeim áhöldum sem fylgja með pakkningunni.

Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslausn skal fleygt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. ágúst 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. ágúst 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Helixate NexGen 3000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Hvert hettuglas inniheldur að lágmarki 3000 a.e. af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa). Storkupáttur VIII úr mönnum er framleiddur með raðbrigða DNA tækni (rDNA) í nýrnafrumum úr ungum hömstrum sem innihalda gen storkupáttar VIII úr mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Einn ml af Helixate NexGen inniheldur eftir blöndun u.þ.b. 600 a.e. (3000 a.e. / 5,0 ml) af storkupætti VIII úr mönnum (INN: októkóg alfa).

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með því að nota eins þreps storkupróf borið saman við FDA Mega staðal sem var kvarðaður við WHO staðal í alþjóðlegum einingum (a.e.). Sértæk virkni Helixate NexGen er u.þ.b. 4.000 a.e./mg próteins.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofn: þurrt hvítt/gulleitt duft eða duftkaka.

Leysir: vatn fyrir stungulyf, tær, litlaus lausn.

Eftir blöndun er lyfið tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð eða varnandi meðferð við blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og er því ekki ætlað til notkunar við von Willebrandssjúkdómi.

Þetta lyf er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðferð við dreyrasyki.

Skammtar

Fjöldi gefinna eininga af storkupætti VIII er skilgreindur sem alþjóða einingar (a.e.) og tengjast gildandi WHO staðli fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er annað hvort gefin til kynna sem hundraðshluti (miðað við eðlilegt plasma manna) eða sem alþjóða einingar

(miðað við alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt VIII í plasma). Ein alþjóða eining (a.e.) af virkni storkupáttar VIII er jafngild magni storkupáttar VIII í einum ml af eðlilegu plasma manna.

Meðferð eftir þörfum

Ákvörðun á hæfilegum skammti af storkupætti VIII er byggð á niðurstöðum sem byggjast á reynslu, sem sýna að ein alþjóða eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamspunga eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um 1,5% til 2,5% miðað við eðlilega virkni. Hæfilegur skammtur er reiknaður út með því að nota eftirfarandi jöfnu:

I. Hæfilegur skammtur a.e. = líkamspungi (kg) $\times$ 0,5 x hækkun storkupáttar VIII sem óskað er eftir (% af eðlilegu)

II. Áætluð hækkun storkupáttar VIII (% af eðlilegu) = $\frac{2 \times \text{skammtur a.e.}}{\text{líkamspungi (kg)}}$

Skammtastærð, tíðni lyfjagjafar og lengd uppbótarmeðferðar þarf að ákveða eftir þörfum hvers sjúklings (þyngd, hve alvarlega blóðstorknunarferillinn er skertur, staðsetningu og hversu alvarleg blæðingin er, mótetnum sem til staðar eru og blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir).

Í eftirfarandi töflu eru leiðbeiningar fyrir lágmarkspéttni storkupáttar VIII í blóði. Í tilvikum upptalinna blæðinga, á virkni storkupáttar VIII ekki að fara niður fyrir uppgefið blóðgildi (% af eðlilegu) á samsvarandi tímabili:

Alvarleiki blæðingar / Tegund aðgerðar	Blóðgildi storkupáttar VIII sem óskað er eftir (%) (a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.) / Meðferðarlengd (dagar)
Blæðing Byrjandi liðblæðing, blæðing í vöðva eða blæðing í munnholi	20 - 40	Endurtaka á gjöf á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti 1 dagur, þar til blæðing, sem verkir gefa til kynna, hefur stöðvast eða sár hafa gróð nægjanlega vel.
Alvarlegri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll (haematoma)	30 - 60	Endurtaka á innrennsli á 12 - 24 klst. fresti í 3 - 4 daga eða lengur þar til verkur og hreyfihömlun (disability) hefur lagast nægjanlega vel.
Lífshættuleg blæðing (svo sem innankúpublæðing, blæðing í hálsi eða alvarleg blæðing í kviðarholi)	60 - 100	Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til hætta er afstaðin.
Aðgerðir <i>Minni aðgerðir</i> þar með talið tanndráttur	30 - 60	Á 24 klst. fresti í að minnsta kosti 1 dag þar til sár hefur gróð nægjanlega vel.
<i>Stórar aðgerðir</i>	80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)	a) Einn hleðslukammtur í einu (bolus) Endurtaka á innrennsli á 8 - 24 klst. fresti þar til sár hefur gróð nægjanlega vel og síðan halda meðferð áfram í að minnsta kosti 7 daga til viðbótar til að viðhalda 30% - 60% virkni storkupáttar VIII (a.e./dl). b) Stöðugt innrennsli Aukið virkni storkupáttar VIII fyrir aðgerð með því að gefa fyrst hleðsluskammt og síðan strax á eftir stöðugt innrennsli (í a.e./kg/klst.), skammtaæðlögun með hliðsjón af sólarhringsúthreinsun hjá sjúklingi og ákjósanlegri þéttni storkupáttar VIII, í að minnsta kosti 7 daga.

Skammtastærðir og tíðni lyfjagjafa skal alltaf aðlagð klínískum áhrifum hjá hverjum einstökum sjúklingi. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Meðan á meðferð stendur er mælt með viðeigandi ákvörðun á virkni storkupáttar VIII til leiðbeiningar um skammt sem gefa á og hversu oft þarf að endurtaka innrennsli. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir er óhjákvæmilegt að viðhafa nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferð með því að framkvæma blóðstorknunargreiningu (virkni storkupáttar VIII í plasma). Einstaka sjúklingur getur svarað storkuþætti VIII mismunandi, sýnt mismunandi helmingunartíma og bata.

Stöðugt innrennsli

Við útreikning hraða innrennslis í upphafi má fá vitneskju um úthreinsun með því að gera kúrfu yfir dvínandi virkni fyrir aðgerð, eða byrja með hliðsjón af meðal virkni hjá þýðinu (3,0-3,5 ml/klst./kg) og síðan aðlaga skammta eftir þörfum.

Innrennslishraði (í ae/kg/klst) = Úthreinsun (í ml/klst/kg) × ákjósanleg virkni storkupáttar VIII (í a.e./ml).

Sýnt hefur verið fram á klínískan og *in vitro* stöðugleika við samfelld innrennli við notkun dæla með pólývínýlklóríð (PVC) geymi. Helixate NexGen inniheldur lítið magn hjálparefnisins pólýsorbats-80, sem vitað er að eykur hraða tví-(2-etylhexyl) phthalate (DEPH) útfellinga úr efnum sem innhalda pólývínýlklóríð (PVC). Þetta ber að hafa í huga þegar lyfið er gefið með stöðugu innrennsli.

Forvörn

Við langvarandi, fyrirbyggjandi meðferð við blæðingu hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki A eru venjulegir skammtar 20 til 40 a.e. af Helixate NexGen fyrir hvert kg líkamsþunga með 2-3 daga millibili.

Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur þurft að hafa styttra milli skammta og gefa stærri skammta.

Börn

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Helixate NexGen hjá börnum á öllum aldri. Gögn úr klínískum rannsóknum á 61 barni yngra en 6 ára og rannsóknum án inngrips á börnum á öllum aldri eru fyrirbyggjandi.

Sjúklingar með mótefni (inhibitors)

Fylgjast skal með myndun storkupáttar VIII mótefna hjá sjúklingum. Náist ekki sú storkupáttar VIII virkni í plasma sem ráð var fyrir gert eða ef ekki er unnt að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti skal rannsaka hvort storkupáttar VIII mótefni er til staðar. Ef mótefni með lægra gildi en 10 Bethesda einingar (BU) í ml er til staðar má vera að viðbótargjöf raðbrigða storkupáttar VIII hlutleysi mótefnið og áframhaldandi klínískt áhrifarík meðferð með Helixate NexGen verði möguleg. Ef hins vegar mótefni er til staðar eru nauðsynlegir skammtar hins vegar breytilegir og þeim þarf að breyta í samræmi við klíníska svörun og mælingu á virkni storkupáttar VIII í plasma. Hjá sjúklingum með mótefnatíttra hærri en 10 Bethesda einingar eða mikla ónæmisminnissvörun (anamnestic response) á að íhuga gjöf (virkjaðs) þykkni prótrombínflétu (PCC) eða lyfja með raðbrigða virkjuðum storkupætti VII (rFVIIa). Þessari meðferð skal stjórnað af læknum með reynslu í meðferð sjúklinga með dreyrasýki.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Helixate NexGen er gefið með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraði inndælingar fer eftir ástandi sjúklings (hámarkshraði inndælingar: 2 ml/mínútu).

Stöðugt innrennsli

Helixate NexGen má gefa með stöðugu innrennsli. Innrennslishraða á að reikna út á grundvelli úthreinsunar og ákjósanlegrar þéttni storkupáttar VIII.

Dæmi: Hjá 75 kg sjúklingi með úthreinsun sem er 3 ml/klst./kg, myndi innrennslishraði í byrjun vera 3 a.e./klst./kg, til að ná 100% þéttni storkupáttar VIII. Við útreikninga á ml/klst., skal margfalda innrennslishraða í a.e./klst./kg með kg líkamsþyngdar/þéttni lausnar (a.e./ml).

Dæmi um útreikning á innrennslishraða fyrir stöðugt innrennsli eftir inndælingu með stökum upphafsskammti.

	Ákjósanleg plasmaþéttni storkuþáttar VIII	Innrennslishraði a.e./klst./kg	Innrennslishraði hjá 75 kg sjúklingi ml/klst.
Úthreinsun: 3 ml/klst./kg			Þéttni rFVIII í lausn 100 a.e./ml 200 a.e./ml 400 a.e./ml
	100 % (1 a.e./ml)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 a.e./ml)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 a.e./ml)	1,2	0,9 0,45 0,225

Hraðara innrennsli getur verið nauðsynlegt við hraðari úthreinsun, þegar um miklar blæðingar er að ræða eða miklar vefjaskemmdir í skurðaðgerðum.

Eftir fyrstu 24 klukkustundirnar með stöðugu innrennsli á að endurreikna úthreinsun á hverjum degi með því að nota jafnvægisjöfnuna með útreiknaðri þéttni storkuþáttar VIII og innrennslishraða með því að nota eftirfarandi jöfnu:

Úthreinsun = innrennslishraði/raunþéttni storkuþáttar VIII.

Þegar innrennsli er stöðugt, skal skipta um innrennslispoka á 24 klst. fresti.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 og fylgiseðil um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt ofnæmisviðbrögð fyrir mýsa- eða hamsturspróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmi er hugsanlegt við notkun Helixate NexGen. Lyfið inniheldur snefil af mýsa- og hamsturspróteinum og mannprótein önnur en storkuþátt VIII (sjá kafla 5.1).

Ef einkenni um ofnæmi koma fram skal ráðleggja sjúklingi að hætta notkun lyfsins án tafar og hafa samband við lækinn.

Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð svo sem kláða, ógleði, almennan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, mäs, lágþrýsting og bráðafnæmi.

Fái sjúklingur lost skal veita almenna meðferð við losti.

Blokkar

Myndun hlutleysandi mótefna (blokka) gegn storkuþætti VIII er þekktur fylgikvilli í meðferð hjá sjúklingum með dreyrasýki A. Þessi mótefni eru venjulega IgG ónæmisglóbúlín og hamla forhleypanði virkni (procoagulant activity) storkuþáttar VIII, sem mæld er í sérstökum Bethesda einingum (Modified Bethesda Units (BU)) í ml af plasma með notkun breyttrar mælingar (modified assay). Hætta á myndun mótefna er tengd útsetningu fyrir storkuþætti VIII og fyrir genapáttum m.a. og er hættan mest fyrstu 20 dagana. Mótefni geta myndast eftir fyrstu 100 útsetningardagana, en það er sjaldgæft.

Tilvik eru um að mótefni hafi myndast aftur (lágur títri) eftir að skipt hefur verið frá einum raðbrigða storkuþætti VIII í annan hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir lengur en í 100 daga og eru með sögu um mótefnamyndun. Því er ráðlagt að fylgjast vel með mótefnamyndun hjá öllum sjúklingum þegar skipt er frá einum raðbrigða storkuþætti í annan.

Almennt skal fylgjast vel með hvort sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII myndi mótefni og skal það gert með viðeigandi klínísku eftirliti og blóðrannsóknunum.

Ef tilætluðum gildum varðandi virkni storkupáttar VIII í plasma er ekki náð eða ef ekki tekst að stöðva blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til þess að kanna hvort storkupáttar VIII blokkar eru fyrir hendi. Hjá sjúklingum með há gildi blokka er ekki víst að meðferð með storkupætti VIII beri árangur og íhuga skal aðra meðferðarmöguleika. Umönnun slíkra sjúklinga ætti að vera í umsjón lækna með reynslu af umsjón með dreyrasýki og blokka gegn storkupætti.

Stöðugt innrennsli

Í klínískri rannsókn á stöðugu innrennsli í skurðaðgerðum, var heparín notað til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslisstað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Natríuminnihald

Í hverju hettuglasi er minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

Hjarta- og æðakvillar

Dreyrasjúklingar með áhættupætti eða sjúkdóma tengda hjarta og æðakerfi kunna að eiga sömu hættu á því að fá hjarta- og æðakvilla og sjúklingar sem ekki eru með dreyra, þegar storknun hefur verið leiðrétt með FVIII.

Hækkun á gildum storkupáttar VIII eftir gjöf, sérstaklega þegar fyrir hendi eru áhættupættir tengdir hjarta og æðakerfi, kann að skapa a.m.k. sömu hættu á blóðtappa eða kransæðastíflu og hjá sjúklingum sem ekki eru með dreyra. Því þarf að meta sjúklinga og fylgjast með þeim með tilliti til áhættupátta á hjarta.

Fylgikvillar tengdir hollegg

Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríudreyra og segamyndun við hollegg.

Skráning

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem Helixate NexGen er gefið sjúklingi séu nafn og lotunúmer skráð til þess að viðhalda rekjanleika á milli sjúklings og lotu lyfsins.

Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem hér koma fram eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir Helixate NexGen við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir til að kanna áhrif á æxlun hafa verið gerðar með Helixate NexGen.

Meðganga og brjóstgjöf

Þar sem tíðni dreyrasýki A hjá konum er mjög lítil er engin reynsla af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Helixate NexGen á því aðeins að nota á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti að brýna nauðsyn beri til.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Helixate NexGen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisatriðum

Ofnæmisviðbrögð (sem kunna að fela í sér ofsabjúg, sviða og sársauka á innrennslisstað, kuldahroll, andlitsroða, útbreiddan ofsakláða, höfuðverk, ofsakláða, lágþrýsting, svefndruna, ógleði, óróleika, hraðtakt, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, mäs) hafa komið fram með lyfjum sem innihalda raðbrigða storkupátt VIII og þau geta í sumum tilvikum þróast yfir í alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið lost). Viðbrögð í húð eru sérstaklega algeng, en þróun yfir í bráðaofnæmi (þar með talið lost) er talið mjög sjaldgæft.

Sjúklingar með dreyrasýki A kunna að mynda hlutleysandi mótefni (blokka) gegn storkupætti VIII. Þetta ástand kann að koma fram sem ónóg klínísk svörun. Í slíkum tilfellum er mælt með að haft sé samband við sérstaka blæðaramiðstöð.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan sem kemur fram hér á eftir er í samræmi við MedDRA líffæraflokkun (líffæraflokkun og ákjósanlegasta heiti).

Tíðni aukaverkana hefur verið metin á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA stöðluð líffæraflokkun	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir/Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum án nokkurrar eða lítillar fyrri meðferðar)*		Mótefni gegn storkupætti VIII (kom fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður í klínískum rannsóknnum og rannsóknnum eftir markaðssetningu)*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á innrennslisstað		Hitaviðbrögð tengd innrennsli (hiti)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð tengd húð (kláði, ofsakláði og útbrot)		Almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, ógleði, óeðlilegur blóðþrýstingur og svimi)	
Taugakerfi					Truflað bragðskyn

* sjá eftirfarandi kafla

Lýsing á völdum aukaverkunar

Myndun blokka

Tilkynnt hefur verið um myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 4.4).

Helixate NexGen hefur verið notað í klínískum rannsóknum til meðferðar á blæðingum hjá 37 sjúklingum, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og hjá 23 börnum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð (skilgreind sem ≤ 4 dagar á lyfinu) með leifar af storkupætti VIII:C < 2 a.e./dl. Fimm af 37 (14%) sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 af 23 (17%) sjúklingum sem höfðu fengið lágmarksmeðferð með Helixate NexGen mynduðu mótefni meðan á 20 daga útsetningu stóð. Samtals 9 af 60 (15%) þróuðu með sér mótefni. Einn sjúklingur kom ekki í eftirfylgni og einn sjúklingur myndaði blokka með lágum títurum við eftirfylgni eftir rannsókn. Í einni áhorfsrannsókn reyndist nýgengi myndun blokka hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með alvarlega dreyrasýki A vera 64/183 (37,7%) með Helixate NexGen (með eftirfylgni í allt að 75 daga útsetningar).

Í klínískum rannsóknum með 73 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (skilgreind sem ≥ 100 dagar á lyfinu) og var fylgt eftir í fjögur ár komu ekki fram ný mótefni. Í umfangsmiklum áhorfsrannsóknum með yfir 1.000 sjúklingum eftir skráningu á Helixate NexGen kom eftirfarandi fram: Ný mótefni mynduðust hjá innan við 0,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður.

Börn

Búið er við að tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum séu sambærileg í öllum sjúklingahópum nema hvað varðar myndun blokka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki ofskömmunar raðbrigða storkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf: storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02B D02.

Verkunarháttur

Storkupáttur VIII/von Willebrand storkupáttur (vWF) flétta samanstandur af tveimur sameindum (storkupáttur VIII og vWF) með mismunandi lífeðlisfræðilega verkun. Við innrennsli í sjúkling með dreyrasýki binst storkupáttur VIII við vWF í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur VIII verkar sem hjálparþáttur (cofactor) virkjaðs storkupáttar IX og hraðar umbreytingu á storkupætti X í virkjaðan storkupátt X. Virkjaður storkupáttur X umbreytir prótrombíni í trombín. Trombín umbreytir síðan fibrínógeni í fibrín og kökkur getur myndast. Dreyrasýki A er kynbundinn arfgengur blóðsjúkdómur sem stafar af lækkuðum gildum storkupáttar VIII:C og leiðir til mikilla blæðinga inn á liði, vöðva og innri líffæri annað hvort af sjálfu sér eða vegna áverka í slysum eða við skurðaðgerðir. Með uppbótarmeðferð er styrkur storkupáttar VIII í plasma aukinn og þannig er möguleg tímabundin leiðrétting á storkupáttarskort og stilling á blæðingarhneigð.

Lyfhrif

Ákvörðun á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)) er hentugt *in vitro* próf til að meta líffræðilega virkni storkuþáttar VIII. Trombóplasmíntími er lengdur hjá öllum dreyrasjúklingum. Hve vel og lengi trombóplasmíntími helst eðlilegur eftir gjöf Helixate NexGen er svipað og sést eftir gjöf storkuþáttar VIII sem unninn er úr blóði manna.

Stöðugt innrennsli

Komið hefur fram í klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með dreyrasýki A, sem gengist hafa undir stórar skurðaðgerðir, að nota má Helixate NexGen sem stöðugt innrennsli í skurðaðgerð (fyrir aðgerð, meðan á henni stendur og eftir aðgerð). Í rannsókninni var notað heparín til að koma í veg fyrir segabláæðabólgu á innrennslisstað, eins og venja er þegar um langvarandi innrennsli er að ræða.

Ofnæmi

Í rannsóknum hefur enginn sjúklingur myndað mótefnatíttra sem hafa klíníska þýðingu, gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteínum sem er í lyfinu. Hins vegar er hugsanlegt ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfsins, t.d. votti af músa- og hamsturspróteínum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Framköllun ónæmisþols (ITI, Immune Tolerance Induction)

Gögnum um framköllun ónæmisþols var safnað varðandi sjúklinga með dreyrasýki A sem höfðu myndað blokk gegn FVIII. Afturvirk mat var framkvæmt á 40 sjúklingum og 39 sjúklingar tóku þátt í framsýnni klínískri rannsókn á vegum rannsakanda. Gögn sýna fram á það að Helixate NexGen hefur verið notað til þess að framkalla ónæmisþol. Hjá þeim sjúklingum þar sem ónæmisþol náðist var hægt að koma í veg fyrir blæðingar eða meðhöndla þær með Helixate NexGen á ný og sjúklingur gat haldið áfram forvarnarmeðferð sem viðhaldsmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við greiningu allra skráðra tilvika um *in vivo* bata hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir sást að meðaltali 2% hækkun fyrir hverja a.e. sem gefin var af Helixate NexGen á hvert kg líkamsþunga. Þessar niðurstöður eru í samræmi við skráð gildi fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna.

Dreifing og brotthvarf

Eftir gjöf Helixate NexGen, minnkaði hámarksvirkni storkuþáttar VIII eftir tveggja fasa veldisfalli og var lokahelmingunartíminn að meðaltali um 15 klst. Þetta er svipað og fyrir storkuþátt VIII sem unninn er úr plasma manna þar sem lokahelmingunartími er að meðaltali um 13 klst. Önnur lyfjahvarfagildi fyrir Helixate NexGen hleðsluskammt eru: Meðaltími lyfsins í blóði [MRT (0-48)] er um 22 klst. og úthreinsun er um 160 ml/klst. Meðal úthreinsun í upphafi hjá 14 fullorðnum sjúklingum sem fóru í stóra skurðaðgerð og fengu stöðugt innrennsli, er 188 ml/klst sem samsvarar 3,0 ml/klst/kg (á bilinu 1,6-4,6ml/klst/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Jafnvel við skammta sem voru margfalt hærri en ráðlagðir skammtar (miðað við líkamsþunga) og gefnir voru tilraunadýrum (músum, rottum, kanínum og hundum) komu ekki fram nein brád eða meðalbrád einkenni eitrunar.

Sértækar rannsóknir með endurtekna skammta til að kanna eiturveikun á æxlun, langvarandi eiturveikun og krabbameinsvaldandi veikun voru ekki gerðar með októkóg alfa vegna ónæmissvörunar gegn ósamkynja (heterologous) próteínum hjá öllum spendýrum öðrum en mönnum.

Engar rannsóknir voru gerðar á stökkbreytandi áhrifum Helixate NexGen þar sem engin stökkbreytandi áhrif komu fram *in vitro* eða *in vivo* við notkun lyfsins sem er forveri Helixate NexGen.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Glýsín

Natríumklóríð

Kalsíumklóríð

Histidín

Pólýsorbit 80

Sykur

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Aðeins má nota meðfylgjandi inngjafarsett þar sem meðferð getur misfarist sem afleiðing af aðsogi storkubáttar VIII úr mönnum á innra byrði sumra annarra innrennslissetta.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

In vitro rannsóknir hafa samt sem áður sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í PVC pokum fyrir stöðugt innrennsli í 24 klst. við 30°C. Sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki eftir blöndun er 3 klukkustundir.

Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Meðan á 30 mánaða heildargeymslutíma stendur má geyma pakkingu lyfsins við stofuhita (að 25°C) í takmarkaðan tíma, allt að 12 mánuði. Í þeim tilvikum fynist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetningu hettuglassins með lyfinu, hvort sem fyrr verður. Nýja fyrningardagsetningu skal skrifa á lok ytri umbúða.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Hver pakkning af Helixate NexGen inniheldur:

- Eitt hettuglas með stungulyfsstofni (10 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr halogenbútýl og álinnsigli).
- Eitt hettuglas með leysi (6 ml glært hettuglas úr gleri af tegund 1 með latexfríum gráum gúmmítappa úr klórbútýl og álinnsigli).
- Auk þess pakkning með:
 - einu síublöndunarsetti 20/20 [Mix2Vial]
 - einu setti til bláæðarástungu
 - einni 5 ml einnota nál
 - tveimur einnota alkóhólvættum þurrkum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nákvæm lýsing á tilbúningi og gjöf er í fylgiseðli sem fylgir Helixate NexGen.

Helixate NexGen stungulyfsstofn á aðeins að leysa upp í meðfylgjandi leysi (5,0 ml af vatni fyrir stungulyf) og nota til þess meðfylgjandi sæft Mix2Vial síublöndunarsett. Blöndun fyrir innrennsli á að fara fram við smitgátaraðstæður. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.

Snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til allur stungulyfsstofninn er uppleystur. Eftir blöndun er lausnin tær. Lyf sem notuð eru í æð skal skoða fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og mislitunar Notið ekki Helixate NexGen ef það inniheldur sýnilegar agnir eða er ekki tært.

Eftir blöndun á að draga lausnina í gegnum Mix2Vial síublöndunarsettið upp í sæfðu sprautuna (hvort tveggja meðfylgjandi). Helixate NexGen á að blanda og gefa með þeim áhöldum sem fylgja með pakkningunni.

Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslausn skal fleygt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. ágúst 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. ágúst 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Bayer Corporation (leyfishafi)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
BNA/USA

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytingar á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Helixate NexGen 250 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 250 a.e. októkóg alfa (100 a.e./ml eftir blöndun).

3. HJÁLPAREFNI

Glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbit 80, sykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn.

1 hettuglas með 2,5 ml af vatni fyrir stungulyf.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð, aðeins einskammta gjöf.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

EXP (lok 12 mánaða tímabils, ef geymt við stofuhita):

Notið ekki eftir þessa dagsetningu.

Má geyma við allt að 25°C í allt að 12 mánuði fram að fyrningardagsetningu sem fram kemur á merkimiðanum. Skráið nýja fyrningardagsetningu á öskjuna. Eftir blöndun verður að nota lyfið innan 3 klst. Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Allri afgangslaun skal fleygt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Helixate NexGen 250

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ STUNGULYFSSTOFNI, LAUSN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Helixate NexGen 250 a.e. stungulyfsstofn, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 a.e. októkóg alfa (100 a.e./ml eftir blöndun).

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ 2,5 ml AF VATNI FYRIR STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vatn fyrir stungulyf.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til blöndunar á Helixate NexGen, sjá fylgiseðil. Notið allt innihaldið.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Helixate NexGen 500 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 500 a.e. októkóg alfa (200 a.e./ml eftir blöndun).

3. HJÁLPAREFNI

Glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbit 80, sykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn.

1 hettuglas með 2,5 ml af vatni fyrir stungulyf.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð, aðeins einskammta gjöf.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

EXP (lok 12 mánaða tímabils, ef geymt við stofuhita):

Notið ekki eftir þessa dagsetningu.

Má geyma við allt að 25°C í allt að 12 mánuði fram að fyrningardagsetningu sem fram kemur á merkimiðanum. Skráið nýja fyrningardagsetningu á öskjuna. Eftir blöndun verður að nota lyfið innan 3 klst. Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Allri afgangslaun skal fleygt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/002

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Helixate NexGen 500

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ STUNGULYFSSTOFNI, LAUSN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Helixate NexGen 500 a.e. stungulyfsstofn, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 a.e. októkóg alfa (200 a.e./ml eftir blöndun).

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ 2,5 ml AF VATNI FYRIR STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vatn fyrir stungulyf.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til blöndunar á Helixate NexGen, sjá fylgiseðil. Notið allt innihaldið.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Helixate NexGen 1000 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 1000 a.e. októkóg alfa (400 a.e./ml eftir blöndun).

3. HJÁLPAREFNI

Glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, sykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn.

1 hettuglas með 2,5 ml af vatni fyrir stungulyf.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð, aðeins einskammta gjöf.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

EXP (lok 12 mánaða tímabils, ef geymt við stofuhita):

Notið ekki eftir þessa dagsetningu.

Má geyma við allt að 25°C í allt að 12 mánuði fram að fyrningardagsetningu sem fram kemur á merkimiðanum. Skráið nýja fyrningardagsetningu á öskjuna. Eftir blöndun verður að nota lyfið innan 3 klst. Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Allri afgangslaun skal fleygt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/003

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Helixate NexGen 1000

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ STUNGULYFSSTOFNI, LAUSN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Helixate NexGen 1000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1000 a.e. októkóg alfa (400 a.e./ml eftir blöndun).

6. ANNÆÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ 2,5 ml AF VATNI FYRIR STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vatn fyrir stungulyf.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til blöndunar á Helixate NexGen, sjá fylgiseðil. Notið allt innihaldið.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Helixate NexGen 2000 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 2000 a.e. októkóg alfa (400 a.e./ml eftir blöndun).

3. HJÁLPAREFNI

Glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbit 80, sykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn.

1 hettuglas með 5,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð, aðeins einskammta gjöf.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

EXP (lok 12 mánaða tímabils, ef geymt við stofuhita):

Notið ekki eftir þessa dagsetningu.

Má geyma við allt að 25°C í allt að 12 mánuði fram að fyrningardagsetningu sem fram kemur á merkimiðanum. Skráið nýja fyrningardagsetningu á öskjuna. Eftir blöndun verður að nota lyfið innan 3 klst. Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Allri afgangslaun skal fleygt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/004

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Helixate NexGen 2000

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ STUNGULYFSSTOFNI, LAUSN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Helixate NexGen 2000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2000 a.e. októkóg alfa (400 a.e./ml eftir blöndun).

6. ANNÆÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ 5,0 ml AF VATNI FYRIR STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vatn fyrir stungulyf.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til blöndunar á Helixate NexGen, sjá fylgiseðil. Notið allt innihaldið.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5,0 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Helixate NexGen 3000 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 3000 a.e. októkóg alfa (600 a.e./ml eftir blöndun).

3. HJÁLPAREFNI

Glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, sykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn.

1 hettuglas með 5,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð, aðeins einskammta gjöf.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

EXP (lok 12 mánaða tímabils, ef geymt við stofuhita):

Notið ekki eftir þessa dagsetningu.

Má geyma við allt að 25°C í allt að 12 mánuði fram að fyrningardagsetningu sem fram kemur á merkimiðanum. Skráið nýja fyrningardagsetningu á öskjuna. Eftir blöndun verður að nota lyfið innan 3 klst. Geymið ekki í kæli eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Allri afgangslaun skal fleygt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/144/005

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Helixate NexGen 3000

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ STUNGULYFSSTOFNI, LAUSN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Helixate NexGen 3000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa)

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3000 a.e. októkóg alfa (600 a.e./ml eftir blöndun).

6. ANNÆÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ 5,0 ml AF VATNI FYRIR STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vatn fyrir stungulyf.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til blöndunar á Helixate NexGen, sjá fylgiseðil. Notið allt innihaldið.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5,0 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Helixate NexGen 250 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa).

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 250 a.e. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 250 a.e.
3. Hvernig nota á Helixate NexGen 250 a.e.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 250 a.e.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 250 a.e. og við hverju það er notað

Helixate NexGen 250 a.e. inniheldur virka efnið raðbrigða storkupátt VIII úr mönnum (októkóg alfa).

Helixate NexGen er notað til meðferðar eða varnandi meðferðar við blæðingum hjá fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII). Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og á því ekki að nota við von Willebrandssjúkdómi.

Hettuglasið inniheldur þurrt, hvítt eða gulleitt duft eða duftköku auk vatns fyrir stungulyf sem er notað til að blanda innihald hettuglassins.

Hettuglasið með stungulyfsstofni inniheldur 250 a.e. (alþjóðlegar einingar) af októkóg alfa. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 100 a.e./ml af októkóg alfa.

2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 250 a.e.

Ekki má nota Helixate NexGen 250 a.e.

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir októkóg alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
 - Ef þú ert með ofnæmi fyrir músa- eða hamsturspróteinum.
- Ef þú ert í vafa um þetta skaltu spyrja lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Helixate NexGen 250 a.e. er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Helixate NexGen 250 a.e.

- Ef þú finnur fyrir þyngslum fyrir brjósti, þig svimar, þér líður illa eða það líður yfir þig eða þig svimar þegar þú stendur upp geta það verið einkenni um mjög sjaldgæf, alvarleg og skyndileg ofnæmisviðbrögð (svokallað bráðaofnæmi) fyrir lyfinu. Ef þetta kemur fyrir **skal** strax **hætta gjöf lyfsins** og leita ráðlegginga hjá lækni.

- Verið getur að læknirinn geri próf til að tryggja að sá skammtur af lyfinu sem þú færð nú gefi nægjanleg gildi af storkuþætti VIII.
- Ef ekki tekst að hafa stjórn á blæðingum hjá þér með venjulegum skammti lyfsins skal strax hafa samband við lækninn. Það getur verið að þú hafir myndað storkuþáttar VIII mótefni og læknirinn gæti gert próf til að staðfesta það. Storkuþáttar VIII hemlar eru mótefni í blóði sem hamla storkuþætti VIII sem þú notar og gera hann áhrifaminni við að koma í veg fyrir og hafa stjórn á blæðingum.
- Ef þú hefur einhvern tímann myndað mótefni gegn storkuþætti VIII og þú skiptir yfir í annað lyf með storkuþætti VIII, er hættu á að mótefni myndist aftur.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með hjartasjúkdóm eða eigir hjartasjúkdóm á hættu, skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita.
- Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) við lyfjagjöf Helixate NexGen, þarf læknirinn að íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa í æð (segamyndun) þar sem holleggnum er komið fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða Helixate NexGen 250 a.e.

Milliverkanir við önnur lyf eru ekki þekktar. Látið lækninn eða lyfjafræðing engu að síður vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Engin reynsla er varðandi frjósemi eða af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa sést.

Helixate NexGen 250 a.e. inniheldur natríum

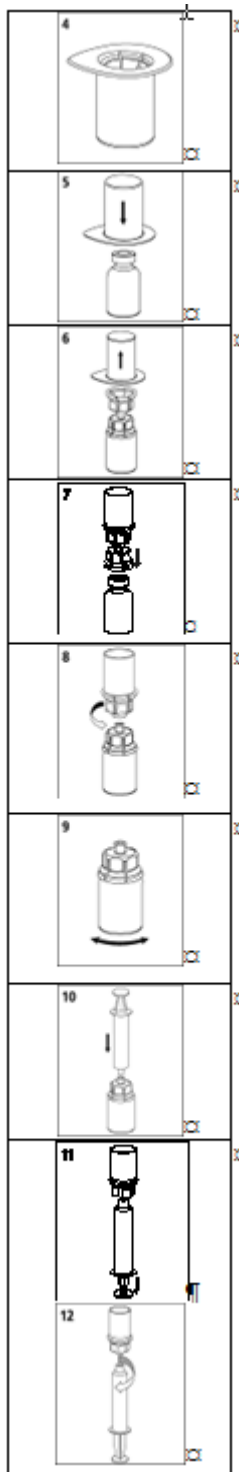
Hvert hettuglas inniheldur minna en 23 mg af natríum, þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

3. Hvernig nota á Helixate NexGen 250 a.e.

- Notið lyfið alltaf eins og fram kemur í fylgiseðlinum eða eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Lyfið er aðeins ætlað til gjafar í bláæð og skal gefa það innan 3 klst. eftir blöndun.
- Blöndun og gjöf lyfsins verður að fara fram við smitgát (sem þýðir hreint og laust við sýkla). Notið aðeins þau hjálpartæki fyrir blöndun og gjöf lyfsins sem fylgja hverri pakkningu aflyfinu. Sé ekki hægt að nota einhverja hluta, vinsamlegast hafið samband við lækninn. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.
- Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

- Lyfið má **ekki** blanda öðrum innrennslislausnum. Ekki má nota lausnir sem hafa sýnilegar agnir eða eru skýjaðar. Fylgið nákvæmlega leiðbeiningum sem lækinn hefur gefið og hafið leiðbeiningar hér að neðan til hliðsjónar:

Blöndun og lyfjagjöf



- Þvoíð hendur vandlega með sápu og volgu vatni.
- Vermið bæði órofnu hettuglösin í lófunum að þægilegu hitastigi (ekki yfir 37°C).
- Gangið úr skugga um að innsigli á lyfinu og leysinum séu fjarlægð og tapparnir hreinsaðir með sótthreinsandi lausn og leyft að þorna áður en Mix2Vial pakkningin er opnuð.
- Opnið Mix2Vial pakkninguna með því að fletta af lokinu. **Ekki** skal taka Mix2Vial úr þynnupakkningunni!
- Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan, hreinan flöt og haldið hettuglasinu þéttingsfast. Takið Mix2Vial í þynnupakkningunni og ýtið pinnanum á bláa millistykkinu **beint í gegnum** tappann á hettuglasinu með leysinum.
- Fjarlægið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial settinu með því að halda um brúnina og toga **lóðrétt** upp. Gangið úr skugga um að einungis umbúðirnar séu losaðar og ekki Mix2Vial settið.
- Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og stöðugan flöt, Hvolfið hettuglasinu með leysinum með Mix2Vial settinu áföstu og þrýstið pinnanum á enda glæra millistykkisins **beint í gegnum** tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa í hettuglasið með lyfinu.
- Grípið með annarri hendinni um Mix2Vial settið, þeim megin sem lyfið er og grípið með hinna hendinni þeim megin sem leysirinn er og skrúfið settið varlega í sundur. Fleygið hettuglasinu með leysinum ásamt bláa áfasta Mix2Vial millistykkinu.
- Þyrlið hettuglasinu með lyfinu með áfasta glæra millistykkinu varlega þar til efnið er að fullu uppleyst. Ekki hrista hettuglasið. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnir sem innihalda sjáanlegar agnir eða eru ekki tærar.
- Dragið loft í tóma, sæfða sprautu. Hettuglasinu með lyfinu er haldið upprétu og sprautan tengd við Mix2Vial með Luer Lock tengi. Sprautið lofti inn í hettuglasið með lyfinu.
- Á meðan stimpli sprautunnar er haldið niðri snúið búnaðnum á hvolf og dragið lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt til baka.
- Þegar lausnin hefur verið færð upp í sprautuna, grípið þéttingsfast um hólk sprautunnar (stimpill sprautunnar vísar niður) og losið glæra Mix2Vial millistykkið af sprautunni. Haldið sprautunni uppréttri og þrýstið á stimpilinn þangað til allt loft hefur verið losað úr sprautunni.
- Setjið stasa á upphandlegg.
- Ákveðið hvar dæla á lyfinu og sótthreinsið svæðið.
- Stingið á bláæðina og festið bláæðarástungusettið með plásttri.
- Látið blóðið renna tilbaka í átt að opna endanum á bláæðarástungusettinu og festið svo sprautuna með lausninni. Tryggið að ekkert blóð fari upp sprautuna.
- Fjarlægið stasann.
- Dælið lyfinu í bláæð á nokkrum mínútum og fylgist með stöðu nálarinnar. Hraði inndælingar skal ákveðinn eftir því hvað er þægilegast fyrir sjúklinginn (hámarkshraði innrennslis: 2 ml/mín.).
- Ef gefa þarf annan skammt af lyfinu á að nota aðra sprautu með lyfi sem hefur verið blandað eins og lýst er hér að framan.
- Ef ekki er þörf á öðrum skammti skal fjarlægja bláæðarástungusettið og sprautuna. Haldið þurrku þétt á stungustað á

útréttum handlegg í u.þ.b. 2 mínútur. Setjið að lokum litlar þrýstiumbúðir yfir stungustaðinn.

Meðferð við blæðingu

Það magn af Helixate NexGen 250 a.e. sem á að nota og hve oft á að gefa það fer eftir mörgum atriðum svo sem líkamspunga þínum, alvarleika dreyrasýkinnar, hvar blæðing er og hve alvarleg hún er, hvort mótefni hafa myndast og hve hár mótefnatítrinn er og því gildi storkupáttar VIII sem þörf er á.

Læknirinn mun reikna út skammt af lyfinu og hve oft þarf að gefa hann til að þú fái nægjanlega virkni storkupáttar VIII í blóðinu.

Hann á alltaf að aðlaga skammta af lyfinu sem gefa á og tíðni lyfjagjafa að þínum þörfum. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Komið í veg fyrir blæðingar

Ef þú notar Helixate NexGen til að koma í veg fyrir blæðingar (varnandi meðferð) mun læknirinn reikna út skammt fyrir þig. Venjulega er hann á bilinu 20 til 40 a.e. af októkóg alfa fyrir hvert kg líkamspunga gefinn á 2 til 3 daga fresti. Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur hins vegar þurft að hafa styttra milli lyfjagjafa og gefa stærri skammta.

Rannsóknarstofumælingar

Eindregið er ráðlagt að gerðar séu viðeigandi rannsóknarstofumælingar á plasma með hæfilegu millibili til að tryggja að náðst hafi nægjanleg gildi storkupáttar VIII og þeim sé viðhaldið. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir verður að viðhafa náði eftirlit með uppbótarmeðferð með því að nota blóðstorknunargreiningu.

Ef ekki er hægt að stöðva blæðingu

Ef gildi storkupáttar VIII í plasma nær ekki þeim gildum sem til var ætlast eða ef ekki er hægt að stöðva blæðingu með skömmtum sem að því er virðist eiga að vera nægjanlegir, getur verið að þú hafir myndað storkupáttar VIII mótefni. Læknir með þar til bæra reynslu á að athuga þetta. Ef þig grunar að áhrif af lyfinu séu of mikil eða of lítil skaltu tala við lækinn.

Sjúklingar með mótefni

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir myndað mótefni gegn storkupætti VIII, gætirðu þurft að nota stærri skammt af lyfinu til að hafa stjórn á blæðingum. Ef þessi skammtur er ekki nægjanlegur til að hafa stjórn á blæðingum, getur læknirinn íhugað að gefa annað lyf að auki, storkupáttar VIIa þykkni eða (virkjað) þykkni prótrombínflétu.

Læknar með reynslu af umönnun sjúklinga með dreyrasýki A eiga að gefa fyrirmæli um þessa meðferðarkosti. Talaðu við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um þetta atriði. Ekki auka skammtinn af lyfinu sem þú notar til að ná stjórn á blæðingum án samráðs við lækinn.

Hraði lyfjagjafar

Lyfið á að gefa með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraða lyfjagjafar skal ákvarða eftir því sem þægilegast er fyrir sjúklinginn (hámarks innrennslishraði: 2 ml/mín.).

Tímalengd meðferðar

Læknirinn mun segja þér hve oft og með hve löngu millibili á að gefa lyfið.

Venjulega er uppbótarmeðferð með Helixate NexGen meðferð til lífstíðar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Helixate NexGen 250 a.e.

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtunar raðbrigða storkupáttar VIII.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um hefur verið notaður af Helixate NexGen 250 a.e. skal hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Helixate NexGen 250 a.e.

- Notið næsta skammt strax og haldið síðan áfram með lyfjagjafir með jöfnu millibili eins og lækinn hefur ráðlagt.
- **Ekki** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef þú vilt hætta að nota Helixate NexGen 250 a.e.

Ekki á að hætta notkun Helixate NexGen án samráðs við lækinn.

Skráning

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar Helixate NexGen séu nafn og lotunúmer skráð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru **ofnæmisviðbrögð** eða bráðafnæmilst (mjög sjaldgæf aukaverkun).

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislóst á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Vinsamlegast hafið strax samband við lækni.**

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:**Mjög algengar:**

kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Algengar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- útbrot/kláðaútbrot
- staðbundin viðbrögð þar sem stungið var (t.d. brunatilfinning, tímabundinn roði)

Sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Mjög sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- ofnæmisviðbrögð, þar með talin alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (sem geta meðal annars verið ofsakláði, ógleði, útbreiddur ofsakláði, ofsabjúgur, kuldahrollur, andlitsroði, höfuðverkur, svefndrungi, mäs eða öndunarerfiðleikar, óróleiki, hraðtaktur, náladofi, eða ofnæmislóst, t.d. þyngsli fyrir brjósti/almenn vanlíðunartilfinning, svimi, ógleði og væg lækun blóðþrýstings sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp).
- hiti

Tíðni ekki þekkt:

ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- truflað bragðskyn

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum við inndælingu/innrennsli:

- þyngslum fyrir brjósti/ almennri vanlíðunartilfinningu
- svima
- vægum lágþrýstingi (lítillega lækkaður blóðþrýstingur sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp)
- ógleði

Þetta geta verið fyrstu merki um ofnæmi og ofnæmislost.

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislost á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Hafið strax samband við lækinn.**

Mótefni (blokkar)

Myndun hlutleysandi mótefna gegn storkubætti VIII (blokka) er þekktur fylgikvilli í meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Verið getur að lækinn vilji gera próf til að fylgjast með myndun mótefna.

Í klínískum rannsóknum myndaði enginn sjúklingur mótefnatútra sem hafa læknisfræðilega þýðingu gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteinum sem er í lyfinu. Ofnæmi er hugsanlegt fyrir einhverju af efnunum í lyfinu, t.d votti af músa- og hamsturspróteinum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 250 a.e.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má lyfið við stofuhita ef geymt í ytri umbúðum (að 25°C), fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á merkimiðanum, í eitt skipti í allt að 12 mánuði. Í því tilviki fyrnist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils nema fyrningardagsetning hettuglassins sé fyrir en þá gildir hún. Nýja fyrningardagsetningu skal skrá á öskjuna.

Geymið lausnina **ekki** í kæli eftir blöndun. Nota verður tilbúna lausn innan 3 klst. Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslaun skal fargað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki nota lyfið ef þú sérð einhverjar agnir í lausninni eða ef hún er ekki tær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Helixate NexGen 250 a.e. inniheldur

Stungulyfsstofn

Virka innihaldsefnið er storkuþáttur VIII úr mönnum (októkóg alfa), framleiddur með raðbrigða DNA tækni.

Önnur innihaldsefni eru glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbit 80 og sykur (*sjá niðurlag 2. kafla*).

Leysir

Vatn fyrir stungulyf, dauðhreinsað.

Lýsing á útliti Helixate NexGen 250 a.e. og pakkningastærðir

Helixate NexGen 250 a.e. er stungulyfsstofn og leysir, stungulyfsstofninn er þurrt, hvítt eða lítið eitt gulleitt duft eða kaka. Eftir blöndun er lausnin tær. Hjálpartæki fyrir blöndun og lyfjagjöf fylgja hverri pakkningu Helixate NexGen 250 a.e.

Markaðsleyfishafi

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Helixate NexGen 500 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa).

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 500 a.e. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 500 a.e.
3. Hvernig nota á Helixate NexGen 500 a.e.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 500 a.e.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 500 a.e. og við hverju það er notað

Helixate NexGen 500 a.e. inniheldur virka efnið raðbrigða storkupátt VIII úr mönnum (októkóg alfa).

Helixate NexGen er notað til meðferðar eða varnandi meðferðar við blæðingum hjá fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII). Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og á því ekki að nota við von Willebrandssjúkdómi.

Hettuglasið inniheldur þurrt, hvítt eða gulleitt duft eða duftköku auk vatns fyrir stungulyf sem er notað til að blanda innihald hettuglassins.

Hettuglasið með stungulyfsstofni inniheldur 500 a.e. (alþjóðlegar einingar) af októkóg alfa. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 200 a.e./ml af októkóg alfa.

2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 500 a.e.

Ekki má nota Helixate NexGen 500 a.e.

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir októkóg alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
 - Ef þú ert með ofnæmi fyrir músa- eða hamsturspróteinum.
- Ef þú ert í vafa um þetta skaltu spyrja lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Helixate NexGen 500 a.e. er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Helixate NexGen 500 a.e.

- Ef þú finnur fyrir þyngslum fyrir brjósti, þig svimar, þér líður illa eða það líður yfir þig eða þig svimar þegar þú stendur upp geta það verið einkenni um mjög sjaldgæf, alvarleg og skyndileg ofnæmisviðbrögð (svokallað bráðaofnæmi) fyrir lyfinu. Ef þetta kemur fyrir **skal** strax **hætta gjöf lyfsins** og leita ráðlegginga hjá lækni.

- Verið getur að læknirinn geri próf til að tryggja að sá skammtur af lyfinu sem þú færð nú gefi nægjanleg gildi af storkuþætti VIII.
- Ef ekki tekst að hafa stjórn á blæðingum hjá þér með venjulegum skammti lyfsins skal strax hafa samband við lækninn. Það getur verið að þú hafir myndað storkuþáttar VIII mótefni og læknirinn gæti gert próf til að staðfesta það. Storkuþáttar VIII hemlar eru mótefni í blóði sem hamla storkuþætti VIII sem þú notar og gera hann áhrifaminni við að koma í veg fyrir og hafa stjórn á blæðingum.
- Ef þú hefur einhvern tímann myndað mótefni gegn storkuþætti VIII og þú skiptir yfir í annað lyf með storkuþætti VIII, er hættu á að mótefni myndist aftur.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með hjartasjúkdóm eða eigir hjartasjúkdóm á hættu, skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita.
- Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) við lyfjagjöf Helixate NexGen, þarf læknirinn að íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa í æð (segamyndun) þar sem holleggnum er komið fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða Helixate NexGen 500 a.e.

Milliverkanir við önnur lyf eru ekki þekktar. Látið lækninn eða lyfjafræðing engu að síður vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Engin reynsla er varðandi frjósemi eða af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa sést.

Helixate NexGen 500 a.e. inniheldur natríum

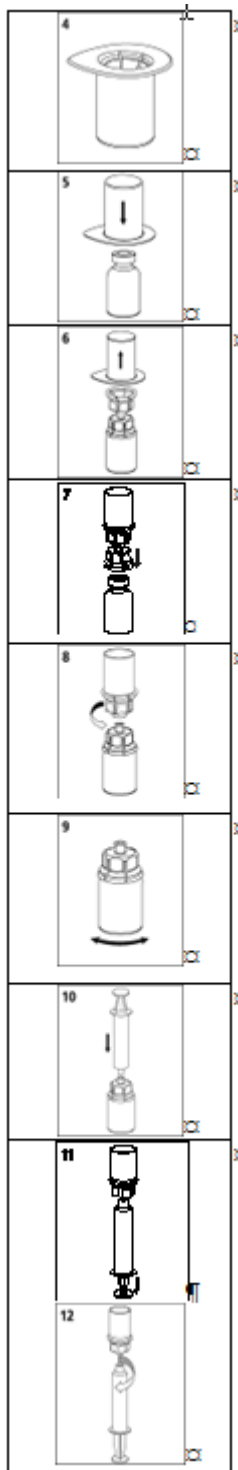
Hvert hettuglas inniheldur minna en 23 mg af natríum, þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

3. Hvernig nota á Helixate NexGen 500 a.e.

- Notið lyfið alltaf eins og fram kemur í fylgiseðlinum eða eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Lyfið er aðeins ætlað til gjafar í bláæð og skal gefa það innan 3 klst. eftir blöndun.
- Blöndun og gjöf lyfsins verður að fara fram við smitgát (sem þýðir hreint og laust við sýkla). Notið aðeins þau hjálpartæki fyrir blöndun og gjöf lyfsins sem fylgja hverri pakkningu aflyfinu. Sé ekki hægt að nota einhverja hluta, vinsamlegast hafið samband við lækninn. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.
- Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

- Lyfið má **ekki** blanda öðrum innrennslislausnum. Ekki má nota lausnir sem hafa sýnilegar agnir eða eru skýjaðar. Fylgið nákvæmlega leiðbeiningum sem lækinn hefur gefið og hafið leiðbeiningar hér að neðan til hliðsjónar:

Blöndun og lyfjagjöf



- Þvoðið hendur vandlega með sápu og volgu vatni.
- Vermið bæði órofnu hettuglösin í lófunum að þægilegu hitastigi (ekki yfir 37°C).
- Gangið úr skugga um að innsigli á lyfinu og leysinum séu fjarlægð og tapparnir hreinsaðir með sótthreinsandi lausn og leyft að þorna áður en Mix2Vial pakkningin er opnuð.
- Opnið Mix2Vial pakkninguna með því að fletta af lokinu. **Ekki** skal taka Mix2Vial úr þynnupakkningunni!
- Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan, hreinan flöt og haldið hettuglasinu þéttingsfast. Takið Mix2Vial í þynnupakkningunni og ýtið pinnanum á bláa millistykkinu **beint í gegnum** tappann á hettuglasinu með leysinum.
- Fjarlægið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial settinu með því að halda um brúnina og toga **lóðrétt** upp. Gangið úr skugga um að einungis umbúðirnar séu losaðar og ekki Mix2Vial settið.
- Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og stöðugan flöt, Hvolfið hettuglasinu með leysinum með Mix2Vial settinu áföstu og þrýstið pinnanum á enda glæra millistykkisins **beint í gegnum** tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa í hettuglasið með lyfinu.
- Grípið með annarri hendinni um Mix2Vial settið, þeim megin sem lyfið er og grípið með hinni hendinni þeim megin sem leysirinn er og skrúfið settið varlega í sundur. Fleygið hettuglasinu með leysinum ásamt bláa áfasta Mix2Vial millistykkinu.
- Þyrlið hettuglasinu með lyfinu með áfasta glæra millistykkinu varlega þar til efnið er að fullu uppleyst. Ekki hrista hettuglasið. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnir sem innihalda sjáanlegar agnir eða eru ekki tærar.
- Dragið loft í tóma, sæfða sprautu. Hettuglasinu með lyfinu er haldið upprétu og sprautan tengd við Mix2Vial með Luer Lock tengi. Sprautið lofti inn í hettuglasið með lyfinu.
- Á meðan stimpli sprautunnar er haldið niðri snúið búnaðnum á hvolf og dragið lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt til baka.
- Þegar lausnin hefur verið færð upp í sprautuna, grípið þéttingsfast um hólk sprautunnar (stimpill sprautunnar vísar niður) og losið glæra Mix2Vial millistykkið af sprautunni. Haldið sprautunni uppréttri og þrýstið á stimpilinn þangað til allt loft hefur verið losað úr sprautunni.
- Setjið stasa á upphandlegg.
- Ákveðið hvar dæla á lyfinu og sótthreinsið svæðið.
- Stingið á bláæðina og festið bláæðarástungusettið með plásttri.
- Látið blóðið renna tilbaka í átt að opna endanum á bláæðarástungusettinu og festið svo sprautuna með lausninni. Tryggið að ekkert blóð fari upp sprautuna.
- Fjarlægið stasann.
- Dælið lyfinu í bláæð á nokkrum mínútum og fylgist með stöðu nálarinnar. Hraði inndælingar skal ákveðinn eftir því hvað er þægilegast fyrir sjúklinginn (hámarkshraði innrennslis: 2 ml/mín.).
- Ef gefa þarf annan skammt af lyfinu á að nota aðra sprautu með lyfi sem hefur verið blandað eins og lýst er hér að framan.
- Ef ekki er þörf á öðrum skammti skal fjarlægja bláæðarástungusettið og sprautuna. Haldið þurrku þétt á stungustað á

útréttum handlegg í u.þ.b. 2 mínútur. Setjið að lokum litlar þrýstiumbúðir yfir stungustaðinn.

Meðferð við blæðingu

Það magn af Helixate NexGen 500 a.e. sem á að nota og hve oft á að gefa það fer eftir mörgum atriðum svo sem líkamspunga þínum, alvarleika dreyrasýkinnar, hvar blæðing er og hve alvarleg hún er, hvort mótefni hafa myndast og hve hár mótefnatítrinn er og því gildi storkupáttar VIII sem þörf er á.

Læknirinn mun reikna út skammt af lyfinu og hve oft þarf að gefa hann til að þú fái nægjanlega virkni storkupáttar VIII í blóðinu.

Hann á alltaf að aðlaga skammta af lyfinu sem gefa á og tíðni lyfjagjafa að þínum þörfum. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Komið í veg fyrir blæðingar

Ef þú notar Helixate NexGen til að koma í veg fyrir blæðingar (varnandi meðferð) mun læknirinn reikna út skammt fyrir þig. Venjulega er hann á bilinu 20 til 40 a.e. af októkóg alfa fyrir hvert kg líkamspunga gefinn á 2 til 3 daga fresti. Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur hins vegar þurft að hafa styttra milli lyfjagjafa og gefa stærri skammta.

Rannsóknarstofumælingar

Eindregið er ráðlagt að gerðar séu viðeigandi rannsóknarstofumælingar á plasma með hæfilegu millibili til að tryggja að náðst hafi nægjanleg gildi storkupáttar VIII og þeim sé viðhaldið. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir verður að viðhafa náði eftirlit með uppbótarmeðferð með því að nota blóðstorknunargreiningu.

Ef ekki er hægt að stöðva blæðingu

Ef gildi storkupáttar VIII í plasma nær ekki þeim gildum sem til var ætlast eða ef ekki er hægt að stöðva blæðingu með skömmtum sem að því er virðist eiga að vera nægjanlegir, getur verið að þú hafir myndað storkupáttar VIII mótefni. Læknir með þar til bæra reynslu á að athuga þetta. Ef þig grunar að áhrif af lyfinu séu of mikil eða of lítil skaltu tala við lækinn.

Sjúklingar með mótefni

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir myndað mótefni gegn storkupætti VIII, gætirðu þurft að nota stærri skammt af lyfinu til að hafa stjórn á blæðingum. Ef þessi skammtur er ekki nægjanlegur til að hafa stjórn á blæðingum, getur læknirinn íhugað að gefa annað lyf að auki, storkupáttar VIIa þykkni eða (virkjað) þykkni prótrombínflétu.

Læknar með reynslu af umönnun sjúklinga með dreyrasýki A eiga að gefa fyrirmæli um þessa meðferðarkosti. Talaðu við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um þetta atriði. Ekki auka skammtinn af lyfinu sem þú notar til að ná stjórn á blæðingum án samráðs við lækinn.

Hraði lyfjagjafar

Lyfið á að gefa með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraða lyfjagjafar skal ákvarða eftir því sem þægilegast er fyrir sjúklinginn (hámarks innrennslishraði: 2 ml/mín.).

Tímalengd meðferðar

Læknirinn mun segja þér hve oft og með hve löngu millibili á að gefa lyfið.

Venjulega er uppbótarmeðferð með Helixate NexGen meðferð til lífstíðar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Helixate NexGen 500 a.e.

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtunar raðbrigða storkupáttar VIII.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um hefur verið notaður af Helixate NexGen 500 a.e. skal hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Helixate NexGen 500 a.e.

- Notið næsta skammt strax og haldið síðan áfram með lyfjagjafir með jöfnu millibili eins og lækinn hefur ráðlagt.
- **Ekki** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef þú vilt hætta að nota Helixate NexGen 500 a.e.

Ekki á að hætta notkun Helixate NexGen án samráðs við lækinn.

Skráning

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar Helixate NexGen séu nafn og lotunúmer skráð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru **ofnæmisviðbrögð** eða bráðaofnæmislost (mjög sjaldgæf aukaverkun).

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislost á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Vinsamlegast hafið strax samband við lækni.**

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar:

kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Algengar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- útbrot/kláðaútbrot
- staðbundin viðbrögð þar sem stungið var (t.d. brunatilfinning, tímabundinn roði)

Sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Mjög sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- ofnæmisviðbrögð, þar með talin alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (sem geta meðal annars verið ofsakláði, ógleði, útbreiddur ofsakláði, ofsabjúgur, kuldahrollur, andlitsroði, höfuðverkur, svefndrungi, mäs eða öndunarerfiðleikar, óróleiki, hraðtaktur, náladofi, eða ofnæmislost, t.d. þyngsli fyrir brjósti/almenn vanlíðunartilfinning, svimi, ógleði og væg lækun blóðþrýstings sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp).
- hiti

Tíðni ekki þekkt:

ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- truflað bragðskyn

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum við inndælingu/innrennsli:

- þyngslum fyrir brjósti/ almennri vanlíðunartilfinningu
- svima
- vægum lágþrýstingi (lítillega lækkaður blóðþrýstingur sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp)
- ógleði

Þetta geta verið fyrstu merki um ofnæmi og ofnæmislost.

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislost á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Hafið strax samband við lækinn.**

Mótefni (blokkar)

Myndun hlutleysandi mótefna gegn storkubætti VIII (blokka) er þekktur fylgikvilli í meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Verið getur að lækinn vilji gera próf til að fylgjast með myndun mótefna.

Í klínískum rannsóknum myndaði enginn sjúklingur mótefnatútra sem hafa læknisfræðilega þýðingu gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteinum sem er í lyfinu. Ofnæmi er hugsanlegt fyrir einhverju af efnunum í lyfinu, t.d votti af músa- og hamsturspróteinum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 500 a.e.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má lyfið við stofuhita ef geymt í ytri umbúðum (að 25°C), fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á merkimiðanum, í eitt skipti í allt að 12 mánuði. Í því tilviki fyrnist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils nema fyrningardagsetning hettuglassins sé fyrir en þá gildir hún. Nýja fyrningardagsetningu skal skrá á öskjuna.

Geymið lausnina **ekki** í kæli eftir blöndun. Nota verður tilbúna lausn innan 3 klst. Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslaun skal fargað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki nota lyfið ef þú sérð einhverjar agnir í lausninni eða ef hún er ekki tær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Helixate NexGen 500 a.e. inniheldur

Stungulyfsstofn

Virka innihaldsefnið er storkupáttur VIII úr mönnum (októkóg alfa), framleiddur með raðbrigða DNA tækni.

Önnur innihaldsefni eru glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbat 80 og sykur (*sjá niðurlag 2. kafla*).

Leysir

Vatn fyrir stungulyf, dauðhreinsað.

Lýsing á útliti Helixate NexGen 500 a.e. og pakkningastærðir

Helixate NexGen 500 a.e. er stungulyfsstofn og leysir, stungulyfsstofninn er þurrt, hvítt eða lítið eitt gulleitt duft eða kaka. Eftir blöndun er lausnin tær. Hjálpartæki fyrir blöndun og lyfjagjöf fylgja hverri pakkningu Helixate NexGen 500 a.e.

Markaðsleyfishafi

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Helixate NexGen 1000 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa).

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 1000 a.e. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 1000 a.e.
3. Hvernig nota á Helixate NexGen 1000 a.e.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 1000 a.e.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 1000 a.e. og við hverju það er notað

Helixate NexGen 1000 a.e. inniheldur virka efnið raðbrigða storkupátt VIII úr mönnum (októkóg alfa).

Helixate NexGen er notað til meðferðar eða varnandi meðferðar við blæðingum hjá fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII). Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og á því ekki að nota við von Willebrandssjúkdómi.

Hettuglasið inniheldur þurr, hvítt eða gulleitt duft eða duftköku auk vatns fyrir stungulyf sem er notað til að blanda innihald hettuglassins.

Hettuglasið með stungulyfsstofni inniheldur 1000 a.e. (alþjóðlegar einingar) af októkóg alfa. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 400 a.e./ml af októkóg alfa.

2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 1000 a.e.

Ekki má nota Helixate NexGen 1000 a.e.

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir októkóg alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
 - Ef þú ert með ofnæmi fyrir músa- eða hamsturspróteinum.
- Ef þú ert í vafa um þetta skaltu spyrja lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Helixate NexGen 1000 a.e. er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Helixate NexGen 1000 a.e.

- Ef þú finnur fyrir þyngslum fyrir brjósti, þig svimar, þér líður illa eða það líður yfir þig eða þig svimar þegar þú stendur upp geta það verið einkenni um mjög sjaldgæf, alvarleg og skyndileg ofnæmisviðbrögð (svokallað bráðaofnæmi) fyrir lyfinu. Ef þetta kemur fyrir **skal** strax **hætta gjöf lyfsins** og leita ráðlegginga hjá lækni.

- Verið getur að læknirinn geri próf til að tryggja að sá skammtur af lyfinu sem þú færð nú gefi nægjanleg gildi af storkuþætti VIII.
- Ef ekki tekst að hafa stjórn á blæðingum hjá þér með venjulegum skammti lyfsins skal strax hafa samband við lækninn. Það getur verið að þú hafir myndað storkuþáttar VIII mótefni og læknirinn gæti gert próf til að staðfesta það. Storkuþáttar VIII hemlar eru mótefni í blóði sem hamla storkuþætti VIII sem þú notar og gera hann áhrifaminni við að koma í veg fyrir og hafa stjórn á blæðingum.
- Ef þú hefur einhvern tímann myndað mótefni gegn storkuþætti VIII og þú skiptir yfir í annað lyf með storkuþætti VIII, er hættu á að mótefni myndist aftur.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með hjartasjúkdóm eða eigir hjartasjúkdóm á hættu, skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita.
- Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) við lyfjagjöf Helixate NexGen, þarf læknirinn að íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa í æð (segamyndun) þar sem holleggnum er komið fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða Helixate NexGen 1000 a.e.

Milliverkanir við önnur lyf eru ekki þekktar. Látið lækninn eða lyfjafræðing engu að síður vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Engin reynsla er varðandi frjósemi eða af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa sést.

Helixate NexGen 1000 a.e. inniheldur natríum

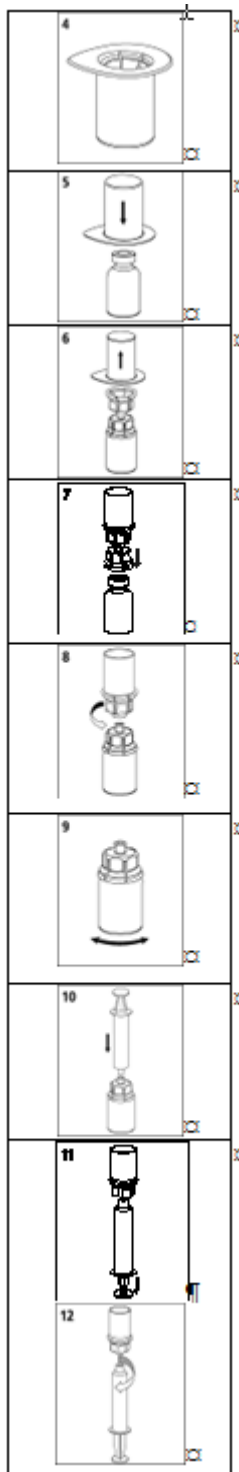
Hvert hettuglas inniheldur minna en 23 mg af natríum, þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

3. Hvernig nota á Helixate NexGen 1000 a.e.

- Notið lyfið alltaf eins og fram kemur í fylgiseðlinum eða eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Lyfið er aðeins ætlað til gjafar í bláæð og skal gefa það innan 3 klst. eftir blöndun.
- Blöndun og gjöf lyfsins verður að fara fram við smitgát (sem þýðir hreint og laust við sýkla). Notið aðeins þau hjálpartæki fyrir blöndun og gjöf lyfsins sem fylgja hverri pakkningu aflyfinu. Sé ekki hægt að nota einhverja hluta, vinsamlegast hafið samband við lækninn. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.
- Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

- Lyfið má **ekki** blanda öðrum innrennslislausnum. Ekki má nota lausnir sem hafa sýnilegar agnir eða eru skýjaðar. Fylgið nákvæmlega leiðbeiningum sem lækinn hefur gefið og hafið leiðbeiningar hér að neðan til hliðsjónar:

Blöndun og lyfjagjöf



- Þvoðið hendur vandlega með sápu og volgu vatni.
- Vermið bæði órofnu hettuglösin í lófunum að þægilegu hitastigi (ekki yfir 37°C).
- Gangið úr skugga um að innsigli á lyfinu og leysinum séu fjarlægð og tapparnir hreinsaðir með sótthreinsandi lausn og leyft að þorna áður en Mix2Vial pakkningin er opnuð.
- Opnið Mix2Vial pakkninguna með því að fletta af lokinu. **Ekki** skal taka Mix2Vial úr þynnupakkningunni!
- Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan, hreinan flöt og haldið hettuglasinu þéttingsfast. Takið Mix2Vial í þynnupakkningunni og ýtið pinnanum á bláa millistykkinu **beint í gegnum** tappann á hettuglasinu með leysinum.
- Fjarlægið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial settinu með því að halda um brúnina og toga **lóðrétt** upp. Gangið úr skugga um að einungis umbúðirnar séu losaðar og ekki Mix2Vial settið.
- Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og stöðugan flöt, Hvolfið hettuglasinu með leysinum með Mix2Vial settinu áföstu og þrýstið pinnanum á enda glæra millistykkisins **beint í gegnum** tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa í hettuglasið með lyfinu.
- Grípið með annarri hendinni um Mix2Vial settið, þeim megin sem lyfið er og grípið með hinni hendinni þeim megin sem leysirinn er og skrúfið settið varlega í sundur. Fleygið hettuglasinu með leysinum ásamt bláa áfasta Mix2Vial millistykkinu.
- Þyrlið hettuglasinu með lyfinu með áfasta glæra millistykkinu varlega þar til efnið er að fullu uppleyst. Ekki hrista hettuglasið. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnir sem innihalda sjáanlegar agnir eða eru ekki tærar.
- Dragið loft í tóma, sæfða sprautu. Hettuglasinu með lyfinu er haldið upprétu og sprautan tengd við Mix2Vial með Luer Lock tengi. Sprautið lofti inn í hettuglasið með lyfinu.
- Á meðan stimpli sprautunnar er haldið niðri snúið búnaðnum á hvolf og dragið lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt til baka.
- Þegar lausnin hefur verið færð upp í sprautuna, grípið þéttingsfast um hólk sprautunnar (stimpill sprautunnar vísar niður) og losið glæra Mix2Vial millistykkið af sprautunni. Haldið sprautunni uppréttri og þrýstið á stimpilinn þangað til allt loft hefur verið losað úr sprautunni.
- Setjið stasa á upphandlegg.
- Ákveðið hvar dæla á lyfinu og sótthreinsið svæðið.
- Stingið á bláæðina og festið bláæðarástungusettið með plásttri.
- Látið blóðið renna tilbaka í átt að opna endanum á bláæðarástungusettinu og festið svo sprautuna með lausninni. Tryggið að ekkert blóð fari upp sprautuna.
- Fjarlægið stasann.
- Dælið lyfinu í bláæð á nokkrum mínútum og fylgist með stöðu nálarinnar. Hraði inndælingar skal ákveðinn eftir því hvað er þægilegast fyrir sjúklinginn (hámarkshraði innrennslis: 2 ml/mín.).
- Ef gefa þarf annan skammt af lyfinu á að nota aðra sprautu með lyfi sem hefur verið blandað eins og lýst er hér að framan.
- Ef ekki er þörf á öðrum skammti skal fjarlægja bláæðarástungusettið og sprautuna. Haldið þurrku þétt á stungustað á

útréttum handlegg í u.þ.b. 2 mínútur. Setjið að lokum litlar þrýstiumbúðir yfir stungustaðinn.

Meðferð við blæðingu

Það magn af Helixate NexGen 1000 a.e. sem á að nota og hve oft á að gefa það fer eftir mörgum atriðum svo sem líkamspunga þínum, alvarleika dreyrasýkinnar, hvar blæðing er og hve alvarleg hún er, hvort mótefni hafa myndast og hve hár mótefnatítrinn er og því gildi storkupáttar VIII sem þörf er á.

Læknirinn mun reikna út skammt af lyfinu og hve oft þarf að gefa hann til að þú fái nægjanlega virkni storkupáttar VIII í blóðinu.

Hann á alltaf að aðlaga skammta af lyfinu sem gefa á og tíðni lyfjagjafa að þínum þörfum. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Komið í veg fyrir blæðingar

Ef þú notar Helixate NexGen til að koma í veg fyrir blæðingar (varnandi meðferð) mun læknirinn reikna út skammt fyrir þig. Venjulega er hann á bilinu 20 til 40 a.e. af októkóg alfa fyrir hvert kg líkamspunga gefinn á 2 til 3 daga fresti. Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur hins vegar þurft að hafa styttra milli lyfjagjafa og gefa stærri skammta.

Rannsóknarstofumælingar

Eindregið er ráðlagt að gerðar séu viðeigandi rannsóknarstofumælingar á plasma með hæfilegu millibili til að tryggja að náðst hafi nægjanleg gildi storkupáttar VIII og þeim sé viðhaldið. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir verður að viðhafa náði eftirlit með uppbótarmeðferð með því að nota blóðstorknunargreiningu.

Ef ekki er hægt að stöðva blæðingu

Ef gildi storkupáttar VIII í plasma nær ekki þeim gildum sem til var ætlast eða ef ekki er hægt að stöðva blæðingu með skömmtum sem að því er virðist eiga að vera nægjanlegir, getur verið að þú hafir myndað storkupáttar VIII mótefni. Læknir með þar til bæra reynslu á að athuga þetta. Ef þig grunar að áhrif af lyfinu séu of mikil eða of lítil skaltu tala við lækinn.

Sjúklingar með mótefni

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir myndað mótefni gegn storkupætti VIII, gætirðu þurft að nota stærri skammt af lyfinu til að hafa stjórn á blæðingum. Ef þessi skammtur er ekki nægjanlegur til að hafa stjórn á blæðingum, getur læknirinn íhugað að gefa annað lyf að auki, storkupáttar VIIa þykkni eða (virkjað) þykkni prótrombínflétu.

Læknar með reynslu af umönnun sjúklinga með dreyrasýki A eiga að gefa fyrirmæli um þessa meðferðarkosti. Talaðu við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um þetta atriði. Ekki auka skammtinn af lyfinu sem þú notar til að ná stjórn á blæðingum án samráðs við lækinn.

Hraði lyfjagjafar

Lyfið á að gefa með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraða lyfjagjafar skal ákvarða eftir því sem þægilegast er fyrir sjúklinginn (hámarks innrennslishraði: 2 ml/mín.).

Tímalengd meðferðar

Læknirinn mun segja þér hve oft og með hve löngu millibili á að gefa lyfið.

Venjulega er uppbótarmeðferð með Helixate NexGen meðferð til lífstíðar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Helixate NexGen 1000 a.e.

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtunar raðbrigða storkupáttar VIII.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um hefur verið notaður af Helixate NexGen 1000 a.e. skal hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Helixate NexGen 1000 a.e.

- Notið næsta skammt strax og haldið síðan áfram með lyfjagjafir með jöfnu millibili eins og lækinn hefur ráðlagt.
- **Ekki** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef þú vilt hætta að nota Helixate NexGen 1000 a.e.

Ekki á að hætta notkun Helixate NexGen án samráðs við lækinn.

Skráning

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar Helixate NexGen séu nafn og lotunúmer skráð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru **ofnæmisviðbrögð** eða bráðaofnæmist (mjög sjaldgæf aukaverkun).

Komi fram ofnæmi eða ofnæmist á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Vinsamlegast hafið strax samband við lækni.**

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:**Mjög algengar:**

kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Algengar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- útbrot/kláðaútbrot
- staðbundin viðbrögð þar sem stungið var (t.d. brunatilfinning, tímabundinn roði)

Sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Mjög sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- ofnæmisviðbrögð, þar með talin alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (sem geta meðal annars verið ofsakláði, ógleði, útbreiddur ofsakláði, ofsabjúgur, kuldahrollur, andlitsroði, höfuðverkur, svefndrungi, mäs eða öndunarerfiðleikar, óróleiki, hraðtaktur, náladofi, eða ofnæmist, t.d. þyngsli fyrir brjósti/almenn vanlíðunartilfinning, svimi, ógleði og væg lækun blóðþrýstings sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp).
- hiti

Tíðni ekki þekkt:

ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- truflað bragðskyn

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum við inndælingu/innrennsli:

- þyngslum fyrir brjósti/ almennri vanlíðunartilfinningu
- svima
- vægum lágþrýstingi (lítillega lækkaður blóðþrýstingur sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp)
- ógleði

Þetta geta verið fyrstu merki um ofnæmi og ofnæmislost.

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislost á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Hafið strax samband við lækinn.**

Mótefni (blokkar)

Myndun hlutleysandi mótefna gegn storkubætti VIII (blokka) er þekktur fylgikvilli í meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Verið getur að lækinn vilji gera próf til að fylgjast með myndun mótefna.

Í klínískum rannsóknum myndaði enginn sjúklingur mótefnatútra sem hafa læknisfræðilega þýðingu gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteinum sem er í lyfinu. Ofnæmi er hugsanlegt fyrir einhverju af efnunum í lyfinu, t.d votti af músa- og hamsturspróteinum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 1000 a.e.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má lyfið við stofuhita ef geymt í ytri umbúðum (að 25°C), fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á merkimiðanum, í eitt skipti í allt að 12 mánuði. Í því tilviki fyrnist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils nema fyrningardagsetning hettuglassins sé fyrir en þá gildir hún. Nýja fyrningardagsetningu skal skrá á öskjuna.

Geymið lausnina **ekki** í kæli eftir blöndun. Notaðu verður tilbúna lausn innan 3 klst. Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslaun skal fargað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki nota lyfið ef þú sérð einhverjar agnir í lausninni eða ef hún er ekki tær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Helixate NexGen 1000 a.e. inniheldur

Stungulyfsstofn

Virka innihaldsefnið er storkuþáttur VIII úr mönnum (októkóg alfa), framleiddur með raðbrigða DNA tækni.

Önnur innihaldsefni eru glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbit 80 og sykur (*sjá niðurlag 2. kafla*).

Leysir

Vatn fyrir stungulyf, dauðhreinsað.

Lýsing á útliti Helixate NexGen 1000 a.e. og pakkningastærðir

Helixate NexGen 1000 a.e. er stungulyfsstofn og leysir, stungulyfsstofninn er þurrt, hvítt eða lítið eitt gulleitt duft eða kaka. Eftir blöndun er lausnin tær. Hjálpartæki fyrir blöndun og lyfjagjöf fylgja hverri pakkningu Helixate NexGen 1000 a.e.

Markaðsleyfishafi

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Helixate NexGen 2000 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa).

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 2000 a.e. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 2000 a.e.
3. Hvernig nota á Helixate NexGen 2000 a.e.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 2000 a.e.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 2000 a.e. og við hverju það er notað

Helixate NexGen 2000 a.e. inniheldur virka efnið raðbrigða storkupátt VIII úr mönnum (októkóg alfa).

Helixate NexGen er notað til meðferðar eða varnandi meðferðar við blæðingum hjá fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII). Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og á því ekki að nota við von Willebrandssjúkdómi.

Hettuglasið inniheldur þurrt, hvítt eða gulleitt duft eða duftköku auk vatns fyrir stungulyf sem er notað til að blanda innihald hettuglassins.

Hettuglasið með stungulyfsstofni inniheldur 2000 a.e. (alþjóðlegar einingar) af októkóg alfa. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 400 a.e./ml af októkóg alfa.

2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 2000 a.e.

Ekki má nota Helixate NexGen 2000 a.e.

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir októkóg alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
 - Ef þú ert með ofnæmi fyrir músa- eða hamsturspróteinum.
- Ef þú ert í vafa um þetta skaltu spyrja lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Helixate NexGen 2000 a.e. er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Helixate NexGen 2000 a.e.

- Ef þú finnur fyrir þyngslum fyrir brjósti, þig svimar, þér líður illa eða það líður yfir þig eða þig svimar þegar þú stendur upp geta það verið einkenni um mjög sjaldgæf, alvarleg og skyndileg ofnæmisviðbrögð (svokallað bráðaofnæmi) fyrir lyfinu. Ef þetta kemur fyrir **skal** strax **hætta gjöf lyfsins** og leita ráðlegginga hjá lækni.

- Verið getur að læknirinn geri próf til að tryggja að sá skammtur af lyfinu sem þú færð nú gefi nægjanleg gildi af storkuþætti VIII.
- Ef ekki tekst að hafa stjórn á blæðingum hjá þér með venjulegum skammti lyfsins skal strax hafa samband við lækninn. Það getur verið að þú hafir myndað storkuþáttar VIII mótefni og læknirinn gæti gert próf til að staðfesta það. Storkuþáttar VIII hemlar eru mótefni í blóði sem hamla storkuþætti VIII sem þú notar og gera hann áhrifaminni við að koma í veg fyrir og hafa stjórn á blæðingum.
- Ef þú hefur einhvern tímann myndað mótefni gegn storkuþætti VIII og þú skiptir yfir í annað lyf með storkuþætti VIII, er hættu á að mótefni myndist aftur.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með hjartasjúkdóm eða eigir hjartasjúkdóm á hættu, skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita.
- Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) við lyfjagjöf Helixate NexGen, þarf læknirinn að íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa í æð (segamyndun) þar sem holleggnum er komið fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða Helixate NexGen 2000 a.e.

Milliverkanir við önnur lyf eru ekki þekktar. Látið lækninn eða lyfjafræðing engu að síður vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Engin reynsla er varðandi frjósemi eða af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa sést.

Helixate NexGen 2000 a.e. inniheldur natríum

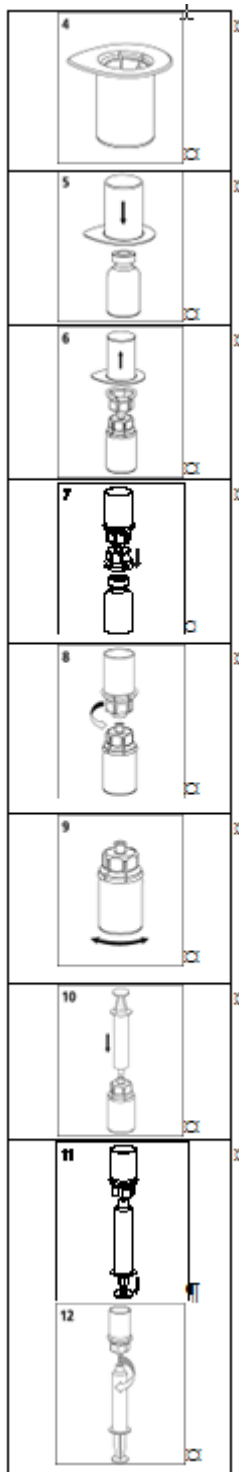
Hvert hettuglas inniheldur minna en 23 mg af natríum, þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

3. Hvernig nota á Helixate NexGen 2000 a.e.

- Notið lyfið alltaf eins og fram kemur í fylgiseðlinum eða eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Lyfið er aðeins ætlað til gjafar í bláæð og skal gefa það innan 3 klst. eftir blöndun.
- Blöndun og gjöf lyfsins verður að fara fram við smitgát (sem þýðir hreint og laust við sýkla). Notið aðeins þau hjálpartæki fyrir blöndun og gjöf lyfsins sem fylgja hverri pakkningu aflyfinu. Sé ekki hægt að nota einhverja hluta, vinsamlegast hafið samband við lækninn. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.
- Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

- Lyfið má **ekki** blanda öðrum innrennslislausnum. Ekki má nota lausnir sem hafa sýnilegar agnir eða eru skýjaðar. Fylgið nákvæmlega leiðbeiningum sem lækinn hefur gefið og hafið leiðbeiningar hér að neðan til hliðsjónar:

Blöndun og lyfjagjöf



- Þvoðið hendur vandlega með sápu og volgu vatni.
- Vermið bæði órofnu hettuglösin í lófunum að þægilegu hitastigi (ekki yfir 37°C).
- Gangið úr skugga um að innsigli á lyfinu og leysinum séu fjarlægð og tapparnir hreinsaðir með sótthreinsandi lausn og leyft að þorna áður en Mix2Vial pakkningin er opnuð.
- Opnið Mix2Vial pakkninguna með því að fletta af lokinu. **Ekki** skal taka Mix2Vial úr þynnupakkningunni!
- Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan, hreinan flöt og haldið hettuglasinu þéttingsfast. Takið Mix2Vial í þynnupakkningunni og ýtið pinnanum á bláa millistykkinu **beint í gegnum** tappann á hettuglasinu með leysinum.
- Fjarlægið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial settinu með því að halda um brúnina og toga **lóðrétt** upp. Gangið úr skugga um að einungis umbúðirnar séu losaðar og ekki Mix2Vial settið.
- Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og stöðugan flöt, Hvolfið hettuglasinu með leysinum með Mix2Vial settinu áföstu og þrýstið pinnanum á enda glæra millistykkisins **beint í gegnum** tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa í hettuglasið með lyfinu.
- Grípið með annarri hendinni um Mix2Vial settið, þeim megin sem lyfið er og grípið með hinni hendinni þeim megin sem leysirinn er og skrúfið settið varlega í sundur. Fleygið hettuglasinu með leysinum ásamt bláa áfasta Mix2Vial millistykkinu.
- Þyrlið hettuglasinu með lyfinu með áfasta glæra millistykkinu varlega þar til efnið er að fullu uppleyst. Ekki hrista hettuglasið. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnir sem innihalda sjáanlegar agnir eða eru ekki tærar.
- Dragið loft í tóma, sæfða sprautu. Hettuglasinu með lyfinu er haldið upprétu og sprautan tengd við Mix2Vial með Luer Lock tengi. Sprautið lofti inn í hettuglasið með lyfinu.
- Á meðan stimpli sprautunnar er haldið niðri snúið búnaðnum á hvolf og dragið lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt til baka.
- Þegar lausnin hefur verið færð upp í sprautuna, grípið þéttingsfast um hólk sprautunnar (stimpill sprautunnar vísar niður) og losið glæra Mix2Vial millistykkið af sprautunni. Haldið sprautunni uppréttri og þrýstið á stimpilinn þangað til allt loft hefur verið losað úr sprautunni.
- Setjið stasa á upphandlegg.
- Ákveðið hvar dæla á lyfinu og sótthreinsið svæðið.
- Stingið á bláæðina og festið bláæðarástungusettið með plásttri.
- Látið blóðið renna tilbaka í átt að opna endanum á bláæðarástungusettinu og festið svo sprautuna með lausninni. Tryggið að ekkert blóð fari upp sprautuna.
- Fjarlægið stasann.
- Dælið lyfinu í bláæð á nokkrum mínútum og fylgist með stöðu nálarinnar. Hraði inndælingar skal ákveðinn eftir því hvað er þægilegast fyrir sjúklinginn (hámarkshraði innrennslis: 2 ml/mín.).
- Ef gefa þarf annan skammt af lyfinu á að nota aðra sprautu með lyfi sem hefur verið blandað eins og lýst er hér að framan.
- Ef ekki er þörf á öðrum skammti skal fjarlægja bláæðarástungusettið og sprautuna. Haldið þurrku þétt á stungustað á

útréttum handlegg í u.þ.b. 2 mínútur. Setjið að lokum litlar þrýstiumbúðir yfir stungustaðinn.

Meðferð við blæðingu

Það magn af Helixate NexGen 2000 a.e. sem á að nota og hve oft á að gefa það fer eftir mörgum atriðum svo sem líkamspunga þínum, alvarleika dreyrasýkinnar, hvar blæðing er og hve alvarleg hún er, hvort mótefni hafa myndast og hve hár mótefnatítrinn er og því gildi storkupáttar VIII sem þörf er á.

Læknirinn mun reikna út skammt af lyfinu og hve oft þarf að gefa hann til að þú fái nægjanlega virkni storkupáttar VIII í blóðinu.

Hann á alltaf að aðlaga skammta af lyfinu sem gefa á og tíðni lyfjagjafa að þínum þörfum. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Komið í veg fyrir blæðingar

Ef þú notar Helixate NexGen til að koma í veg fyrir blæðingar (varnandi meðferð) mun læknirinn reikna út skammt fyrir þig. Venjulega er hann á bilinu 20 til 40 a.e. af októkóg alfa fyrir hvert kg líkamspunga gefinn á 2 til 3 daga fresti. Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur hins vegar þurft að hafa styttra milli lyfjagjafa og gefa stærri skammta.

Rannsóknarstofumælingar

Eindregið er ráðlagt að gerðar séu viðeigandi rannsóknarstofumælingar á plasma með hæfilegu millibili til að tryggja að náðst hafi nægjanleg gildi storkupáttar VIII og þeim sé viðhaldið. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir verður að viðhafa náði eftirlit með uppbótarmeðferð með því að nota blóðstorknunargreiningu.

Ef ekki er hægt að stöðva blæðingu

Ef gildi storkupáttar VIII í plasma nær ekki þeim gildum sem til var ætlast eða ef ekki er hægt að stöðva blæðingu með skömmtum sem að því er virðist eiga að vera nægjanlegir, getur verið að þú hafir myndað storkupáttar VIII mótefni. Læknir með þar til bæra reynslu á að athuga þetta. Ef þig grunar að áhrif af lyfinu séu of mikil eða of lítil skaltu tala við lækinn.

Sjúklingar með mótefni

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir myndað mótefni gegn storkupætti VIII, gætirðu þurft að nota stærri skammt af lyfinu til að hafa stjórn á blæðingum. Ef þessi skammtur er ekki nægjanlegur til að hafa stjórn á blæðingum, getur læknirinn íhugað að gefa annað lyf að auki, storkupáttar VIIa þykkni eða (virkjað) þykkni prótrombínflétu.

Læknar með reynslu af umönnun sjúklinga með dreyrasýki A eiga að gefa fyrirmæli um þessa meðferðarkosti. Talaðu við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um þetta atriði. Ekki auka skammtinn af lyfinu sem þú notar til að ná stjórn á blæðingum án samráðs við lækinn.

Hraði lyfjagjafar

Lyfið á að gefa með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraða lyfjagjafar skal ákvarða eftir því sem þægilegast er fyrir sjúklinginn (hámarks innrennslishraði: 2 ml/mín.).

Tímalengd meðferðar

Læknirinn mun segja þér hve oft og með hve löngu millibili á að gefa lyfið.

Venjulega er uppbótarmeðferð með Helixate NexGen meðferð til lífstíðar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Helixate NexGen 2000 a.e.

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtunar raðbrigða storkupáttar VIII.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um hefur verið notaður af Helixate NexGen 2000 a.e. skal hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Helixate NexGen 2000 a.e.

- Notið næsta skammt strax og haldið síðan áfram með lyfjagjafir með jöfnu millibili eins og lækinn hefur ráðlagt.
- **Ekki** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef þú vilt hætta að nota Helixate NexGen 2000 a.e.

Ekki á að hætta notkun Helixate NexGen án samráðs við lækinn.

Skráning

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar Helixate NexGen séu nafn og lotunúmer skráð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru **ofnæmisviðbrögð** eða bráðaofnæmist (mjög sjaldgæf aukaverkun).

Komi fram ofnæmi eða ofnæmist á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Vinsamlegast hafið strax samband við lækni.**

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:**Mjög algengar:**

kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Algengar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- útbrot/kláðaútbrot
- staðbundin viðbrögð þar sem stungið var (t.d. brunatilfinning, tímabundinn roði)

Sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Mjög sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- ofnæmisviðbrögð, þar með talin alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (sem geta meðal annars verið ofsakláði, ógleði, útbreiddur ofsakláði, ofsabjúgur, kuldahrollur, andlitsroði, höfuðverkur, svefndrungi, mäs eða öndunarerfiðleikar, óróleiki, hraðtaktur, náladofi, eða ofnæmist, t.d. þyngsli fyrir brjósti/almenn vanlíðunartilfinning, svimi, ógleði og væg lækun blóðþrýstings sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp).
- hiti

Tíðni ekki þekkt:

ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- truflað bragðskyn

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum við inndælingu/innrennsli:

- þyngslum fyrir brjósti/ almennri vanlíðunartilfinningu
- svima
- vægum lágþrýstingi (lítillega lækkaður blóðþrýstingur sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp)
- ógleði

Þetta geta verið fyrstu merki um ofnæmi og ofnæmislost.

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislost á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Hafið strax samband við lækinn.**

Mótefni (blokkar)

Myndun hlutleysandi mótefna gegn storkubætti VIII (blokka) er þekktur fylgikvilli í meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Verið getur að lækinn vilji gera próf til að fylgjast með myndun mótefna.

Í klínískum rannsóknum myndaði enginn sjúklingur mótefnatútra sem hafa læknisfræðilega þýðingu gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteinum sem er í lyfinu. Ofnæmi er hugsanlegt fyrir einhverju af efnunum í lyfinu, t.d votti af músa- og hamsturspróteinum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 2000 a.e.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má lyfið við stofuhita ef geymt í ytri umbúðum (að 25°C), fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á merkimiðanum, í eitt skipti í allt að 12 mánuði. Í því tilviki fyrnist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils nema fyrningardagsetning hettuglassins sé fyrir en þá gildir hún. Nýja fyrningardagsetningu skal skrá á öskjuna.

Geymið lausnina **ekki** í kæli eftir blöndun. Notaðu verður tilbúna lausn innan 3 klst. Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslaun skal fargað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki nota lyfið ef þú sérð einhverjar agnir í lausninni eða ef hún er ekki tær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Helixate NexGen 2000 a.e. inniheldur

Stungulyfsstofn

Virka innihaldsefnið er storkupáttur VIII úr mönnum (októkóg alfa), framleiddur með raðbrigða DNA tækni.

Önnur innihaldsefni eru glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbat 80 og sykur (*sjá niðurlag 2. kafla*).

Leysir

Vatn fyrir stungulyf, dauðhreinsað.

Lýsing á útliti Helixate NexGen 2000 a.e. og pakkningastærðir

Helixate NexGen 2000 a.e. er stungulyfsstofn og leysir, stungulyfsstofninn er þurrt, hvítt eða lítið eitt gulleitt duft eða kaka. Eftir blöndun er lausnin tær. Hjálpartæki fyrir blöndun og lyfjagjöf fylgja hverri pakkningu Helixate NexGen 2000 a.e.

Markaðsleyfishafi

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Helixate NexGen 3000 a.e. Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Raðbrigða storkupáttur VIII (októkóg alfa).

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 3000 a.e. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 3000 a.e.
3. Hvernig nota á Helixate NexGen 3000 a.e.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 3000 a.e.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Helixate NexGen 3000 a.e. og við hverju það er notað

Helixate NexGen 3000 a.e. inniheldur virka efnið raðbrigða storkupátt VIII úr mönnum (októkóg alfa).

Helixate NexGen er notað til meðferðar eða varnandi meðferðar við blæðingum hjá fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII). Lyfið inniheldur ekki von Willebrand storkupátt og á því ekki að nota við von Willebrandssjúkdómi.

Hettuglasið inniheldur þurrt, hvítt eða gulleitt duft eða duftköku auk vatns fyrir stungulyf sem er notað til að blanda innihald hettuglassins.

Hettuglasið með stungulyfsstofni inniheldur 3000 a.e. (alþjóðlegar einingar) af októkóg alfa. Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 600 a.e./ml af októkóg alfa.

2. Áður en byrjað er að nota Helixate NexGen 3000 a.e.

Ekki má nota Helixate NexGen 3000 a.e.

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir októkóg alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
 - Ef þú ert með ofnæmi fyrir músa- eða hamsturspróteinum.
- Ef þú ert í vafa um þetta skaltu spyrja lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Helixate NexGen 3000 a.e. er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Helixate NexGen 3000 a.e.

- Ef þú finnur fyrir þyngslum fyrir brjósti, þig svimar, þér líður illa eða það líður yfir þig eða þig svimar þegar þú stendur upp geta það verið einkenni um mjög sjaldgæf, alvarleg og skyndileg ofnæmisviðbrögð (svokallað bráðaofnæmi) fyrir lyfinu. Ef þetta kemur fyrir **skal** strax **hætta gjöf lyfsins** og leita ráðlegginga hjá lækni.

- Verið getur að læknirinn geri próf til að tryggja að sá skammtur af lyfinu sem þú færð nú gefi nægjanleg gildi af storkuþætti VIII.
- Ef ekki tekst að hafa stjórn á blæðingum hjá þér með venjulegum skammti lyfsins skal strax hafa samband við lækninn. Það getur verið að þú hafir myndað storkuþáttar VIII mótefni og læknirinn gæti gert próf til að staðfesta það. Storkuþáttar VIII hemlar eru mótefni í blóði sem hamla storkuþætti VIII sem þú notar og gera hann áhrifaminni við að koma í veg fyrir og hafa stjórn á blæðingum.
- Ef þú hefur einhvern tímann myndað mótefni gegn storkuþætti VIII og þú skiptir yfir í annað lyf með storkuþætti VIII, er hættu á að mótefni myndist aftur.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með hjartasjúkdóm eða eigir hjartasjúkdóm á hættu, skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita.
- Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) við lyfjagjöf Helixate NexGen, þarf læknirinn að íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa í æð (segamyndun) þar sem holleggnum er komið fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða Helixate NexGen 3000 a.e.

Milliverkanir við önnur lyf eru ekki þekktar. Látið lækninn eða lyfjafræðing engu að síður vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Engin reynsla er varðandi frjósemi eða af notkun Helixate NexGen á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa sést.

Helixate NexGen 3000 a.e. inniheldur natríum

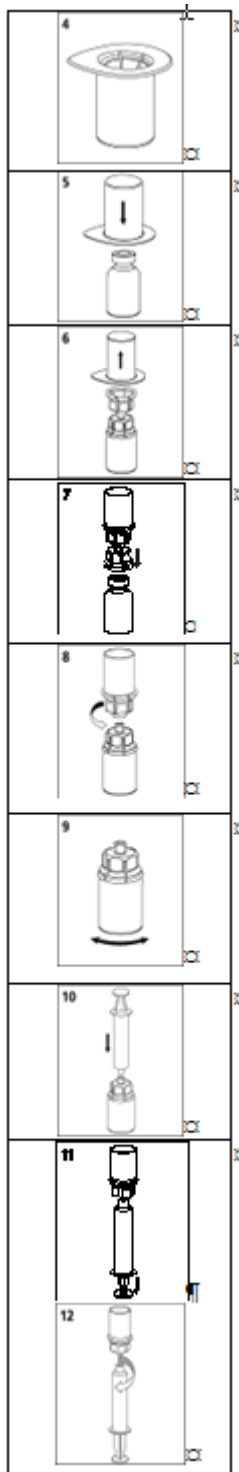
Hvert hettuglas inniheldur minna en 23 mg af natríum, þ.e. lyfið er nokkurn veginn „natríumfrítt“.

3. Hvernig nota á Helixate NexGen 3000 a.e.

- Notið lyfið alltaf eins og fram kemur í fylgiseðlinum eða eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Lyfið er aðeins ætlað til gjafar í bláæð og skal gefa það innan 3 klst. eftir blöndun.
- Blöndun og gjöf lyfsins verður að fara fram við smitgát (sem þýðir hreint og laust við sýkla). Notið aðeins þau hjálpartæki fyrir blöndun og gjöf lyfsins sem fylgja hverri pakkningu aflyfinu. Sé ekki hægt að nota einhverja hluta, vinsamlegast hafið samband við lækninn. Sé einhver hluti pakkningarinnar rofinn eða skemmdur skal ekki að nota pakkninguna.
- Blandaða lausn á að sía fyrir gjöf til að fjarlægja hugsanlegar agnir úr lausninni. Sía má lausnina með því að nota Mix2Vial millistykkið.

- Lyfið má **ekki** blanda öðrum innrennslislausnum. Ekki má nota lausnir sem hafa sýnilegar agnir eða eru skýjaðar. Fylgið nákvæmlega leiðbeiningum sem lækinn hefur gefið og hafið leiðbeiningar hér að neðan til hliðsjónar:

Blöndun og lyfjagjöf



1. Þvoðið hendur vandlega með sápu og volgu vatni.
2. Vermíð bæði órofnu hettuglösín í lófunum að þægilegu hitastigi (ekki yfir 37°C).
3. Gangið úr skugga um að innsigli á lyfinu og leysinum séu fjarlægð og tapparnir hreinsaðir með sótthreinsandi lausn og leyft að þorna áður en Mix2Vial pakkningin er opnuð.
4. Opnið Mix2Vial pakkninguna með því að fletta af lokinu. **Ekki** skal taka Mix2Vial úr þynnupakkningunni!
5. Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan, hreinan flöt og haldið hettuglasinu þéttingsfast. Takið Mix2Vial í þynnupakkningunni og ýtið pinnanum á bláa millistykkinu **beint í gegnum** tappann á hettuglasinu með leysinum.
6. Fjarlægið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial settinu með því að halda um brúnina og toga **lóðrétt** upp. Gangið úr skugga um að einungis umbúðirnar séu losaðar og ekki Mix2Vial settið.
7. Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og stöðugan flöt, Hvolfið hettuglasinu með leysinum með Mix2Vial settinu áföstu og þrýstið pinnanum á enda glæra millistykkisins **beint í gegnum** tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa í hettuglasið með lyfinu.
8. Grípið með annarri hendinni um Mix2Vial settið, þeim megin sem lyfið er og grípið með hinna hendinni þeim megin sem leysirinn er og skrúfið settið varlega í sundur. Fleygið hettuglasinu með leysinum ásamt bláa áföstu Mix2Vial millistykkinu.
9. Þyrlið hettuglasinu með lyfinu með áföstu glæra millistykkinu varlega þar til efnið er að fullu uppleyst. Ekki hrista hettuglasið. Skoðið lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnir sem innihalda sjáanlegar agnir eða eru ekki tærar.
10. Dragið loft í tóma, sæfða sprautu. Hettuglasinu með lyfinu er haldið upprétu og sprautan tengd við Mix2Vial með Luer Lock tengi. Sprautið lofti inn í hettuglasið með lyfinu.
11. Á meðan stimpli sprautunnar er haldið niðri snúið búnaðnum á hvolf og dragið lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt til baka.
12. Þegar lausnin hefur verið færð upp í sprautuna, grípið þéttingsfast um hólk sprautunnar (stimpill sprautunnar vísar niður) og losið glæra Mix2Vial millistykkið af sprautunni. Haldið sprautunni uppréttri og þrýstið á stimpilinn þangað til allt loft hefur verið losað úr sprautunni.
13. Setjið stasa á upphandlegg.
14. Ákveðið hvar dæla á lyfinu og sótthreinsið svæðið.
15. Stingið á bláæðina og festið bláæðarástungusettið með plásttri.
16. Látið blóðið renna tilbaka í átt að opna endanum á bláæðarástungusettinu og festið svo sprautuna með lausninni. Tryggið að ekkert blóð fari upp sprautuna.
17. Fjarlægið stasann.
18. Dælið lyfinu í bláæð á nokkrum mínútum og fylgist með stöðu nálarinnar. Hraði inndælingar skal ákveðinn eftir því hvað er þægilegast fyrir sjúklinginn (hámarkshraði innrennslis: 2 ml/mín.).
19. Ef gefa þarf annan skammt af lyfinu á að nota aðra sprautu með lyfi sem hefur verið blandað eins og lýst er hér að framan.
20. Ef ekki er þörf á öðrum skammti skal fjarlægja bláæðarástungusettið og sprautuna. Haldið þurrku þétt á stungustað á

útréttum handlegg í u.þ.b. 2 mínútur. Setjið að lokum litlar þrýstiumbúðir yfir stungustaðinn.

Meðferð við blæðingu

Það magn af Helixate NexGen 3000 a.e. sem á að nota og hve oft á að gefa það fer eftir mörgum atriðum svo sem líkamspunga þínum, alvarleika dreyrasýkinnar, hvar blæðing er og hve alvarleg hún er, hvort mótefni hafa myndast og hve hár mótefnatítrinn er og því gildi storkupáttar VIII sem þörf er á.

Læknirinn mun reikna út skammt af lyfinu og hve oft þarf að gefa hann til að þú fái nægjanlega virkni storkupáttar VIII í blóðinu.

Hann á alltaf að aðlaga skammta af lyfinu sem gefa á og tíðni lyfjagjafa að þínum þörfum. Í sérstökum tilvikum getur þurft að nota stærri skammta en reiknaðir hafa verið út, einkum hvað varðar upphafsskammt.

Komið í veg fyrir blæðingar

Ef þú notar Helixate NexGen til að koma í veg fyrir blæðingar (varnandi meðferð) mun læknirinn reikna út skammt fyrir þig. Venjulega er hann á bilinu 20 til 40 a.e. af októkóg alfa fyrir hvert kg líkamspunga gefinn á 2 til 3 daga fresti. Í sumum tilvikum, sérstaklega hjá ungum sjúklingum, getur hins vegar þurft að hafa styttra milli lyfjagjafa og gefa stærri skammta.

Rannsóknarstofumælingar

Eindregið er ráðlagt að gerðar séu viðeigandi rannsóknarstofumælingar á plasma með hæfilegu millibili til að tryggja að náðst hafi nægjanleg gildi storkupáttar VIII og þeim sé viðhaldið. Sér í lagi við stórar skurðaðgerðir verður að viðhafa náði eftirlit með uppbótarmeðferð með því að nota blóðstorknunargreiningu.

Ef ekki er hægt að stöðva blæðingu

Ef gildi storkupáttar VIII í plasma nær ekki þeim gildum sem til var ætlast eða ef ekki er hægt að stöðva blæðingu með skömmtum sem að því er virðist eiga að vera nægjanlegir, getur verið að þú hafir myndað storkupáttar VIII mótefni. Læknir með þar til bæra reynslu á að athuga þetta. Ef þig grunar að áhrif af lyfinu séu of mikil eða of lítil skaltu tala við lækinn.

Sjúklingar með mótefni

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir myndað mótefni gegn storkupætti VIII, gætirðu þurft að nota stærri skammt af lyfinu til að hafa stjórn á blæðingum. Ef þessi skammtur er ekki nægjanlegur til að hafa stjórn á blæðingum, getur læknirinn íhugað að gefa annað lyf að auki, storkupáttar VIIa þykkni eða (virkjað) þykkni prótrombínflétu.

Læknar með reynslu af umönnun sjúklinga með dreyrasýki A eiga að gefa fyrirmæli um þessa meðferðarkosti. Talaðu við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um þetta atriði. Ekki auka skammtinn af lyfinu sem þú notar til að ná stjórn á blæðingum án samráðs við lækinn.

Hraði lyfjagjafar

Lyfið á að gefa með inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum. Hraða lyfjagjafar skal ákvarða eftir því sem þægilegast er fyrir sjúklinginn (hámarks innrennslishraði: 2 ml/mín.).

Tímalengd meðferðar

Læknirinn mun segja þér hve oft og með hve löngu millibili á að gefa lyfið.

Venjulega er uppbótarmeðferð með Helixate NexGen meðferð til lífstíðar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Helixate NexGen 3000 a.e.

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtunar raðbrigða storkupáttar VIII.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um hefur verið notaður af Helixate NexGen 3000 a.e. skal hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Helixate NexGen 3000 a.e.

- Notið næsta skammt strax og haldið síðan áfram með lyfjagjafir með jöfnu millibili eins og lækningin hefur ráðlagt.
- **Ekki** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef þú vilt hætta að nota Helixate NexGen 3000 a.e.

Ekki á að hætta notkun Helixate NexGen án samráðs við lækning.

Skráning

Mælt er með því að í hvert skipti sem þú notar Helixate NexGen séu nafn og lotunúmer skráð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru **ofnæmisviðbrögð** eða bráðaofnæmilst (mjög sjaldgæf aukaverkun).

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislóst á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Vinsamlegast hafið strax samband við lækni.**

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:**Mjög algengar:**

kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Algengar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- útbrot/kláðaútbrot
- staðbundin viðbrögð þar sem stungið var (t.d. brunatilfinning, tímabundinn roði)

Sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- myndun hlutleysandi mótefna gegn þætti VIII (blokkar) hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Mjög sjaldgæfar:

kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- ofnæmisviðbrögð, þar með talin alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð (sem geta meðal annars verið ofsakláði, ógleði, útbreiddur ofsakláði, ofsabjúgur, kuldahrollur, andlitsroði, höfuðverkur, svefndrungi, mäs eða öndunarerfiðleikar, óróleiki, hraðtaktur, náladofi, eða ofnæmislóst, t.d. þyngsli fyrir brjósti/almenn vanlíðunartilfinning, svimi, ógleði og væg lækun blóðþrýstings sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp).
- hiti

Tíðni ekki þekkt:

ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- truflað bragðskyn

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum við inndælingu/innrennsli:

- þyngslum fyrir brjósti/ almennri vanlíðunartilfinningu
- svima
- vægum lágþrýstingi (lítillega lækkaður blóðþrýstingur sem lýsir sér sem svimi þegar staðið er upp)
- ógleði

Þetta geta verið fyrstu merki um ofnæmi og ofnæmislost.

Komi fram ofnæmi eða ofnæmislost á að **hætta** inndælingu/innrennsli **samstundis. Hafið strax samband við lækinn.**

Mótefni (blokkar)

Myndun hlutleysandi mótefna gegn storkubætti VIII (blokka) er þekktur fylgikvilli í meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Verið getur að lækinn vilji gera próf til að fylgjast með myndun mótefna.

Í klínískum rannsóknum myndaði enginn sjúklingur mótefnatútra sem hafa læknisfræðilega þýðingu gegn þeim votti af músa- og hamsturspróteinum sem er í lyfinu. Ofnæmi er hugsanlegt fyrir einhverju af efnunum í lyfinu, t.d votti af músa- og hamsturspróteinum til staðar hjá vissum sjúklingum sem fyrir eru í hættu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Helixate NexGen 3000 a.e.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má lyfið við stofuhita ef geymt í ytri umbúðum (að 25°C), fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á merkimiðanum, í eitt skipti í allt að 12 mánuði. Í því tilviki fyrnist lyfið í lok þessa 12 mánaða tímabils nema fyrningardagsetning hettuglassins sé fyrir en þá gildir hún. Nýja fyrningardagsetningu skal skrá á öskjuna.

Geymið lausnina **ekki** í kæli eftir blöndun. Nota verður tilbúna lausn innan 3 klst. Aðeins til nota í eitt skipti. Allri afgangslaun skal fargað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki nota lyfið ef þú sérð einhverjar agnir í lausninni eða ef hún er ekki tær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Helixate NexGen 3000 a.e. inniheldur

Stungulyfsstofn

Virka innihaldsefnið er storkuþáttur VIII úr mönnum (októkóg alfa), framleiddur með raðbrigða DNA tækni.

Önnur innihaldsefni eru glýsín, natríumklóríð, kalsíumklóríð, histidín, pólýsorbat 80 og sykur (*sjá niðurlag 2. kafla*).

Leysir

Vatn fyrir stungulyf, dauðhreinsað.

Lýsing á útliti Helixate NexGen 3000 a.e. og pakkningastærðir

Helixate NexGen 3000 a.e. er stungulyfsstofn og leysir, stungulyfsstofninn er þurrt, hvítt eða lítið eitt gulleitt duft eða kaka. Eftir blöndun er lausnin tær. Hjálpartæki fyrir blöndun og lyfjagjöf fylgja hverri pakkningu Helixate NexGen 3000 a.e.

Markaðsleyfishafi

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.