

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Viens flakons satur 250 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora (oktokogs alfa (SNN: octocog alfa)). Cilvēka VIII koagulācijas faktors tiek ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju (rDNS) kāmjā mazuļa nieru šūnās, kas satur cilvēka VIII faktora gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 250 SV ml satur aptuveni 100 SV (250 SV/2,5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta pēc vienpakāpes asinsreces testa, izmantojot ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes Mega standartšķīdumu, kas tiek kalibrēts starptautiskajās vienībās (SV) pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standarta.

Specifiskā Helixate NexGen aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: sauss, balts līdz viegli iedzeltens pulveris vai liofilizāts.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Sagatavotas zāles ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktora preparātiem. VIII

faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa svara palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes. Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

I.
$$\text{Vajadzīgais SV skaits} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Sagaidāmais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} = \frac{2 \times \text{nozīmēto SV skaits}}{\text{ķermeņa masa (kg)}}$$

Deva, ievadīšanas biežums un aizstājterapijas ilgums ir jāindividualizē saskaņā ar pacienta vajadzībām (svaru, hemostatiskās funkcijas traucējumu smagumu, asiņošanas vietu un apjomu, inhibitoru klātbūtni un VIII faktora vēlamo līmeni).

Sekojošā tabula nosaka vērtības minimālajam VIII faktora līmenim asinīs. Tabulā atspoguļotajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā:

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Lietošanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
Asiņošana Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi (tādi kā, intrakraniāla asiņošana, rīkles asiņošana, nopietna asiņošana no kuņģa-zarnu trakta)	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
Ķirurģiska operācija <i>Maza apjoma,</i> ieskaitot zobu ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
<i>Lielā apjoma</i>	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	a) bolus infūzijā: atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60%(SV/dl). b) pastāvīgā infūzijā: pirmsoperācijas periodā palieliniet VIII faktora koncentrāciju ar bolus infūzijām, pēc kurām tūlīt pārejiet uz nepārtrauktu infūziju (SV/kg/h), devu pielāgojot pacienta diennakts klīrensam un vēlāmajai VIII faktora koncentrācijai. Turpiniet terapiju vismaz 7 dienas.

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams lielāks daudzums, nekā aprēķināts. Īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams atbilstoši noteikt VIII faktora līmeni, lai varētu precizēt nepieciešamo devu un atkārtotu infūziju biežumu. Īpaši nopietnu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt akurātu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi (VIII faktora aktivitātes noteikšanu plazmā). Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un atjaunošanās līmeņus.

Nepārtraukta infūzija

Sākuma infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot klīrensa vērtību, kas iegūta no pirmsoperācijas medikamenta noārdīšanās līknes, vai, izmantojot vidējos rādītājus populācijā (3,0-3,5 ml/h/kg) un attiecīgi koriģējot devu pēc vajadzības.

Infūzijas ātrums (SV/kg/h) = klīrenss (ml/h/kg) × vēlamā VIII faktora koncentrācija asinīs (SV/ml).

Pastāvīgās infūzijas gadījumos, klīniskā stabilitāte ir pārbaudīta, izmantojot ambulatoros sūkņus ar PVH (polivinilhlorīda) rezervuāru. Helixate NexGen nelielā daudzumā satur palīgvielu polisorbātu-80, kas palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) atbrīvošanos no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, nozīmējot pastāvīgu infūziju.

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas ir 20 līdz 40 SV Helixate NexGen uz ķermeņa masas kilogramu ar intervālu 2 - 3 dienas.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Pediatriskā populācija

Helixate NexGen drošība un efektivitāte ir noteikta visa vecuma bērniem. Dati tika iegūti no klīniskajiem pētījumiem, ārstējot 61 bērnu vecumā līdz 6 gadiem, un lietošanas novērojumiem visu vecumu bērniem.

Pacienti ar inhibitoriem

Jāveic novērojumi, vai pacientiem neveidojas VIII faktora inhibitori. Ja netiek sasniegts prognozējamais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā, vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitoru iespējamo klātbūtni. Ja inhibitora līmenis ir zemāks nekā 10 Betesda vienības (BV) uz ml, papildus rekombinantā VIII koagulācijas faktora nozīmēšana var neitralizēt inhibitoru un pieļaut turpmāku, klīniski efektīvu terapiju ar Helixate NexGen. Tomēr, ja ir izveidojušies inhibitori, nepieciešamās devas var būt mainīgas un tās ir jāpielāgo saskaņā ar klīnisko reakciju un VIII faktora aktivitāti plazmā. Pacientiem, kuriem inhibitora titrs pārsniedz 10 BV vai kuriem ir izteikta sekundārā imūnās sistēmas reakcija, ir jāapsver (aktivēta) protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā aktivētā VII faktora (rFVIIa) preparātu lietošana. Šāda ārstēšana ir jāveda ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu aprūpē.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Helixate NexGen ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Nepārtraukta infūzija

Helixate NexGen var ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu ir jāaprēķina, balstoties uz klīrensu un vēlamā VIII faktora koncentrāciju.

Piemērs. 75 kg smagam pacientam ar klīrensu 3 ml/h/kg, lai sasniegtu 100% VIII faktora līmeni plazmā, sākuma infūzijas ātrums ir 3 SV/ h/kg. Lai aprēķinātu infūzijas ātrumu mililitros/stundā, reizina devu (SV/ h/kg) ar pacienta masu (kg) un daļa ar šķīduma koncentrāciju (SV/ml).

Infūzijas ātruma aprēķināšanas piemērs nepārtrauktai infūzijai pēc sākotnējas *bolus* injekcijas

	Vēlamā VIII faktora koncentrācija plazmā	Infūzijas ātrums (SV/kg/h)	Infūzijas ātrums pacientam, kura masa ir 75 kg (ml/h)		
Klīrenss 3 ml/kg/h			rFVIII šķīduma koncentrācija 100 SV/ml 200 SV/ml 400 SV/ml		
	100 % (1 SV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 SV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 SV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Paātrināta klīrensa gadījumos masīvas asiņošanas dēļ vai plašas ķirurģiskas operācijas radīta masīva audu bojājuma dēļ ir nepieciešams lielāks infūzijas ātrums.

Pēc nepārtrauktas infūzijas pirmajām 24 h katru dienu jāpārreķina klīrenss, izmantojot līdzsvara stāvokļa vienādojumu ar noteikto VIII faktora koncentrāciju, un infūzijas ātrums, izmantojot šādu formulu:

klīrenss = infūzijas ātrums/VIII faktora koncentrācija plazmā.

Nepārtrauktas infūzijas laikā infūzijas maisi jāmaina reizi 24 stundās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alerģiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutība

Lietojot Helixate NexGen, iespējamas alerģiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnus, kā arī cilvēka proteīnus, kas atšķiras no VIII faktora (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pacienti jādara zināms, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakciju agrīnie simptomi ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG klases imūnglobulīni, kas vērsti pret VIII faktora prokoagulācijas aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) uz ml plazmas, lietojot modificētas pārbaudes. Inhibitoru attīstības risks ir savstarpēji saistīts ar VIII faktora iedarbības laiku un ar ģenētiskiem faktoriem. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties pēc pirmajām 100 terapijas dienām.

Inhibitoru atkārtoti gadījumi (zemi titri) tika novēroti, pārejot no viena VIII faktora produkta uz citu, slimniekiem, kas iepriekš ārstēti vairāk nekā 100 dienas un kuriem ir inhibitoru attīstības vēsture. Tāpēc, pārejot uz citām zālēm, rekomendē rūpīgi uzraudzīt pacientus, lai konstatētu inhibitoru rašanos.

Ir pieņemts, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas satur VIII koagulācijas faktoru, ir rūpīgi jāpārbauda, vai neveidojas inhibitori, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratorijas

testus. Ja netiek sasniegts cerētais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitora klātbūtni. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var izrādīties neefektīva, un ir jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu aprūpi jāveic ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu, kam konstatēti VIII faktora inhibitori, ārstēšanā.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskā pētījumā par ilgstošu infūziju nozīmēšanu pēc ķirurģiskas operācijas, lai novērstu tromboflebīta attīstību, infūzijas vietā tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Nātrija saturs

Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var veicināt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē un jāuzrauga sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par Helixate NexGen mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Helixate NexGen.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ņemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par Helixate NexGen lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā nav pieejami. Tādēļ Helixate NexGen grūtniecības un zīdīšanas periodā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Helixate NexGen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Lietojot rekombinantā VIII faktora produktus, var novērot paaugstinātas jutības vai alerģiskās reakcijas (kas var izpausties ar angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un dzelšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļiem, pietvīkumu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, galvassāpēm, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). It īpaši ar ādu saistītas reakcijas var attīstīties bieži, tomēr to progresēšana līdz smagai anafilaksei (tai skaitā šokam) notiek reti. Pacientiem ar A hemofiliju var izveidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret VIII faktoru. Šādu antivielu veidošanās var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos tiek rekomendēts sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis).

Biežuma iedalījums ir sekojošais: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti / nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PUP un MTP)*		Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PTP klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos)*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija infūzijas vietā		Ar infūziju saistīta febrila reakcija (pireksija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Ar ādu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas (nieze, nātrene un izsitumi)		Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiska reakcija, slikta dūša, asinsspiediena pārmaiņas un reibonis)	
Nervu sistēmas traucējumi					Disgeizija

PUP = iepriekš neārstēti pacienti

PTP = iepriekš ārstēti pacienti

MTP = minimāli ārstētie pacienti

* skatīt turpmāko apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhibitoru veidošanās

Ir bijuši ziņojumi par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem (*previously untreated patients* - PUP) un iepriekš ārstētiem pacientiem (*previously treated patients* - PTP) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pētījumu laikā Helixate NexGen tika nozīmēts 37 iepriekš neārstētu slimnieku (*previously untreated patients* - PUP) un 23 pediatriisku slimnieku ar reziduālo FVIII:C < 2 SV/dl, kuru iepriekšējā ārstēšana ir bijusi minimāla (*minimally treated pediatric patients* - MTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums ir bijis 4 dienas vai mazāk) asiņošanas gadījumu ārstēšanai. Pieciem PUP pacientiem no 37 (14%) un 4 MTP no 23 (17%) pacientiem, kuriem tika dots Helixate NexGen, 20 ārstēšanas dienu laikā izveidojās inhibitori: kopumā 9 pacientiem no 60 (15%) izveidojās inhibitori. Vienam pacientam novērošana nebija iespējama un vienam pacientam novērošanas laikā pēc pētījuma izveidojās zema titra inhibitoru daudzums.

Vienā novērošanas pētījumā inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju konstatēja 64/183 (37,7%) pacientiem, kuri lietoja Helixate NexGen (novērošanas laiks bija līdz 75 ārstēšanas dienām).

Pētījumu laikā, kuros piedalījās 73 iepriekš ārstēti pacienti (*previously treated patients* - PTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums tika norādīts kā 100 dienas un vairāk), kas tika novēroti jau četrus gadus, jaunizveidojušies inhibitori tiem netika atrasti.

Plašos pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos ar Helixate NexGen, kurā piedalījās vairāk par 1 000 pacientiem, tika konstatēts, ka: mazāk par 0,2% PTP izveidojās jauni inhibitori.

Pediatriskā populācija

Izņemot inhibitoru veidošanos, bērniem paredzamais blakusparādību biežums, veids un smagums neatšķiras no citām populāciju grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02B D02.

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvēršas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas

palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) mērīšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšanas metode *in vitro*. Pie visa veida asiņošanas aPTT ir palielināts. Pēc Helixate NexGen lietošanas, aPTT normalizēšanās pakāpe un ilgums ir līdzīgs tam, kāds tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem A hemofilijas pacientiem, kuriem tika veikta plaša operācija, konstatēja, ka Helixate NexGen var izmantot nepārtrauktas infūzijas veidā operācijas gadījumā (pirms operācijas, operācijas laikā un pēc operācijas). Šajā pētījumā, lai novērstu tromboflebīta attīstību infūzijas vietā, tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Paaugstināta jutība

Pētījumu laikā, nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgs antivielu daudzums pret preparātā nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm). Tomēr, atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, preparātā nelielā daudzumā (zīmes) esošajiem peles un kāmjā proteīniem (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Imūnās tolerances indukcija (ITI)

A hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies inhibitori pret VIII faktoru, tika apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju. 40 pacientiem tika veikta retrospektīva analīze, bet 39 pacienti tika iekļauti prospektīvā, pētnieka ierosinātā klīniskā pētījumā. Dati liecina, ka imūnās tolerances indukcijai tika izmantots Helixate NexGen. Pacientiem kuriem tika sasniegta imūnā tolerance, atkal varēja izmantot Helixate NexGen asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai, un pacienti varēja turpināt profilaktisko terapiju uzturošās terapijas veidā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Līdz šim ārstētiem pacientiem, visu reģistrēto VIII faktora atjaunošanās datu *in vivo* izvērtēšana uzrādīja caurmēra pieaugumu par 2% uz Helixate NexGen, kas attiecināta uz ķermeņa svara kilogramu. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tiek uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru.

Sadalījums un eliminācija

Pēc Helixate NexGen lietošanas VIII faktora aktivitāte mazinās, tam noārdoties divfāzu eksponenciālas līknes veidā ar aptuveni 15 stundu ilgu vidējo pēdējās fāzes eliminācijas pusperiodu. Par cik no plazmas izdalīta VIII faktora vidējais pēdējās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas, abi šie rādītāji ir līdzīgi. Citi Helixate NexGen farmakokinētiskie parametri bolus infūzijām ir: vidējais saglabāšanās laiks [VSL (0 – 48)]: apm. 22 stundas, klīrenss: apm. 160 ml/stundā. Vidējais pamata klīrenss 14 pacientiem pēc lielas ķirurģiskas operācijas ilgstošas infūzijas gadījumā ir 188 ml/h, kas atbilst 3,0 ml/kg/h (robežās 1,6-4,6 ml/kg/h).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Veicot Helixate NexGen pārbaudes ar laboratorijas dzīvniekiem (peles, žurkas, truši un suņi), pat devas, kas vairākkārtīgi pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (attiecinātas pret ķermeņa svaru), neuzrādīja jebkādas akūtas vai subakūtas toksiskus efektus.

Sakarā ar visu sugu zīdītājdzīvnieku imūnās sistēmas reakciju pret svešām olbaltumvielām nav veiktas speciālas pārbaudes, tādas kā reproduktīvās toksicitātes, hroniskās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumi, ar octocog alfa atkārtotām devām.

Nav veiktas Helixate NexGen mutagēnā potenciāla pārbaudes, jo veicot pētījumus, gan *in vitro*, gan *in vivo*, ar preparātu, kas ir Helixate NexGen priekštecis, mutagēnais potenciāls nav konstatēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīds

Histidīns

Polisorbāts 80

Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās). Nepieciešams lietot tikai iepakojumā ietilpstošos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties. Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

In vitro pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas pēc atšķaidīšanas 30°C temperatūrā nepārtrauktai infūzijai paredzētajos PVH maisos. *In vitro* pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 3 stundas pēc sagatavošanas.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas perioda laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Helixate NexGen iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- papildus iepakojumu ar:
 - 1 filtrējošo pārvades palīgierīci 20/20
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 vienreizējas lietošanas šļirci (5 ml)
 - 2 spirtā samitrinātus, vienreizējas lietošanas tamponus

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Helixate NexGen.

Helixate NexGen pulveris jāsatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (2,5 ml ūdens injekcijām), izmantojot iesaiņojumā ietilpstošo Mix2Vial sterilo filtrējošo pārvades palīgierīci. Infūzijai zāles jāsatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu.

Lēnām veiciet ar flakonu rotējošas kustības, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Helixate NexGen, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums caur Mix2Vial filtrējošo pārvades palīgierīci tiek ievilkts sterilā vienreizējās lietošanas šļircē (abas ir pievienotas iesaiņojumam). Helixate NexGen jāsatavo un jāievada ar komponentiem, kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/001

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 04. augusts 2000.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 06. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Viens flakons satur 500 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora (oktokogs alfa (SNN: octocog alfa)). Cilvēka VIII koagulācijas faktors tiek ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju (rDNS) kāmjā mazuļa nieru šūnās, kas satur cilvēka VIII faktora gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 500 SV ml satur aptuveni 200 SV (500 SV/2,5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta pēc vienpakāpes asinsreces testa, izmantojot ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes Mega standartšķīdumu, kas tiek kalibrēts starptautiskajās vienībās (SV) pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standarta.

Specifiskā Helixate NexGen aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: sauss, balts līdz viegli iedzeltens pulveris vai liofilizāts.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Sagatavotas zāles ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktora preparātiem. VIII

faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa svara palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes. Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

I.
$$\text{Vajadzīgais SV skaits} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Sagaidāmais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} = \frac{2 \times \text{nozīmēto SV skaits}}{\text{ķermeņa masa (kg)}}$$

Deva, ievadīšanas biežums un aizstājterapijas ilgums ir jāindividualizē saskaņā ar pacienta vajadzībām (svaru, hemostatiskās funkcijas traucējumu smagumu, asiņošanas vietu un apjomu, inhibitoru klātbūtni un VIII faktora vēlamo līmeni).

Sekojošā tabula nosaka vērtības minimālajam VIII faktora līmenim asinīs. Tabulā atspoguļotajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā:

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Lietošanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
Asiņošana Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi (tādi kā, intrakraniāla asiņošana, rīkles asiņošana, nopietna asiņošana no kuņģa-zarnu trakta)	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
Ķirurģiska operācija <i>Maza apjoma,</i> ieskaitot zobu ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
<i>Liela apjoma</i>	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	a) bolus infūzijā: atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60%(SV/dl). b) pastāvīgā infūzijā: pirmsoperācijas periodā palieliniet VIII faktora koncentrāciju ar bolus infūzijām, pēc kurām tūlīt pārejiet uz nepārtrauktu infūziju (SV/kg/h), devu pielāgojot pacienta diennakts klīrensam un vēlāmajai VIII faktora koncentrācijai. Turpiniet terapiju vismaz 7 dienas.

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams lielāks daudzums, nekā aprēķināts. Īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams atbilstoši noteikt VIII faktora līmeni, lai varētu precizēt nepieciešamo devu un atkārtotu infūziju biežumu. Īpaši nopietnu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt akurātu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi (VIII faktora aktivitātes noteikšanu plazmā). Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un atjaunošanās līmeņus.

Nepārtraukta infūzija

Sākuma infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot klīrensa vērtību, kas iegūta no pirmsoperācijas medikamenta noārdīšanās līknes, vai, izmantojot vidējos rādītājus populācijā (3,0-3,5 ml/h/kg) un attiecīgi koriģējot devu pēc vajadzības.

Infūzijas ātrums (SV/kg/h) = klīrenss (ml/h/kg) × vēlamā VIII faktora koncentrācija asinīs (SV/ml).

Pastāvīgās infūzijas gadījumos, klīniskā stabilitāte ir pārbaudīta, izmantojot ambulatoros sūkņus ar PVH (polivinilhlorīda) rezervuāru. Helixate NexGen nelielā daudzumā satur palīgvielu polisorbātu-80, kas palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) atbrīvošanos no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, nozīmējot pastāvīgu infūziju.

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas ir 20 līdz 40 SV Helixate NexGen uz ķermeņa masas kilogramu ar intervālu 2 - 3 dienas.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Pediatriskā populācija

Helixate NexGen drošība un efektivitāte ir noteikta visa vecuma bērniem. Dati tika iegūti no klīniskajiem pētījumiem, ārstējot 61 bērnu vecumā līdz 6 gadiem, un lietošanas novērojumiem visu vecumu bērniem.

Pacienti ar inhibitoriem

Jāveic novērojumi, vai pacientiem neveidojas VIII faktora inhibitori. Ja netiek sasniegts prognozējamais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā, vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitoru iespējamo klātbūtni. Ja inhibitora līmenis ir zemāks nekā 10 Betesda vienības (BV) uz ml, papildus rekombinantā VIII koagulācijas faktora nozīmēšana var neitralizēt inhibitoru un pieļaut turpmāku, klīniski efektīvu terapiju ar Helixate NexGen. Tomēr, ja ir izveidojušies inhibitori, nepieciešamās devas var būt mainīgas un tās ir jāpielāgo saskaņā ar klīnisko reakciju un VIII faktora aktivitāti plazmā. Pacientiem, kuriem inhibitora titrs pārsniedz 10 BV vai kuriem ir izteikta sekundārā imūnās sistēmas reakcija, ir jāapsver (aktivēta) protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā aktivētā VII faktora (rFVIIa) preparātu lietošana. Šāda ārstēšana ir jāveda ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu aprūpē.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Helixate NexGen ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Nepārtraukta infūzija

Helixate NexGen var ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu ir jāaprēķina, balstoties uz klīrensu un vēlamā VIII faktora koncentrāciju.

Piemērs. 75 kg smagam pacientam ar klīrensu 3 ml/h/kg, lai sasniegtu 100% VIII faktora līmeni plazmā, sākuma infūzijas ātrums ir 3 SV/ h/kg. Lai aprēķinātu infūzijas ātrumu mililitros/stundā, reizina devu (SV/ h/kg) ar pacienta masu (kg) un daļa ar šķīduma koncentrāciju (SV/ml).

Infūzijas ātruma aprēķināšanas piemērs nepārtrauktai infūzijai pēc sākotnējas *bolus* injekcijas

	Vēlamā VIII faktora koncentrācija plazmā	Infūzijas ātrums (SV/kg/h)	Infūzijas ātrums pacientam, kura masa ir 75 kg (ml/h)		
Klīrenss 3 ml/kg/h			rFVIII šķīduma koncentrācija 100 SV/ml 200 SV/ml 400 SV/ml		
	100 % (1 SV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 SV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 SV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Paātrināta klīrensa gadījumos masīvas asiņošanas dēļ vai plašas ķirurģiskas operācijas radīta masīva audu bojājuma dēļ ir nepieciešams lielāks infūzijas ātrums.

Pēc nepārtrauktas infūzijas pirmajām 24 h katru dienu jāpārreķina klīrenss, izmantojot līdzsvara stāvokļa vienādojumu ar noteikto VIII faktora koncentrāciju, un infūzijas ātrums, izmantojot šādu formulu:

klīrenss = infūzijas ātrums/VIII faktora koncentrācija plazmā.

Nepārtrauktas infūzijas laikā infūzijas maisi jāmaina reizi 24 stundās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alerģiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutība

Lietojot Helixate NexGen, iespējamās alerģiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnus, kā arī cilvēka proteīnus, kas atšķiras no VIII faktora (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakciju agrīnie simptomi ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG klases imūnglobulīni, kas vērsti pret VIII faktora prokoagulācijas aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) uz ml plazmas, lietojot modificētas pārbaudes. Inhibitoru attīstības risks ir savstarpēji saistīts ar VIII faktora iedarbības laiku un ar ģenētiskiem faktoriem. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties pēc pirmajām 100 terapijas dienām.

Inhibitoru atkārtoti gadījumi (zemi titri) tika novēroti, pārejot no viena VIII faktora produkta uz citu, slimniekiem, kas iepriekš ārstēti vairāk nekā 100 dienas un kuriem ir inhibitoru attīstības vēsture. Tāpēc, pārejot uz citām zālēm, rekomendē rūpīgi uzraudzīt pacientus, lai konstatētu inhibitoru rašanos.

Ir pieņemts, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas satur VIII koagulācijas faktoru, ir rūpīgi jāpārbauda, vai neveidojas inhibitori, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratorijas

testus. Ja netiek sasniegts cerētais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitora klātbūtni. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var izrādīties neefektīva, un ir jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu aprūpi jāveic ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu, kam konstatēti VIII faktora inhibitori, ārstēšanā.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskā pētījumā par ilgstošu infūziju nozīmēšanu pēc ķirurģiskas operācijas, lai novērstu tromboflebīta attīstību, infūzijas vietā tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Nātrija saturs

Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var veicināt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē un jāuzrauga sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par Helixate NexGen mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Helixate NexGen.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ņemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par Helixate NexGen lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā nav pieejami. Tādēļ Helixate NexGen grūtniecības un zīdīšanas periodā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Helixate NexGen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Lietojot rekombinantā VIII faktora produktus, var novērot paaugstinātas jutības vai alerģiskās reakcijas (kas var izpausties ar angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un dzelšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļiem, pietvīkumu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, galvassāpēm, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). It īpaši ar ādu saistītas reakcijas var attīstīties bieži, tomēr to progresēšana līdz smagai anafilaksei (tai skaitā šokam) notiek reti. Pacientiem ar A hemofiliju var izveidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret VIII faktoru. Šādu antivielu veidošanās var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos tiek rekomendēts sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis).

Biežuma iedalījums ir sekojošais: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti / nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PUP un MTP)*		Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PTP klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos)*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija infūzijas vietā		Ar infūziju saistīta febrila reakcija (pireksija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Ar ādu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas (nieze, nātrene un izsitumi)		Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiska reakcija, slikta dūša, asinsspiediena pārmaiņas un reibonis)	
Nervu sistēmas traucējumi					Disgeizija

PUP = iepriekš neārstēti pacienti

PTP = iepriekš ārstēti pacienti

MTP = minimāli ārstētie pacienti

* skatīt turpmāko apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhibitoru veidošanās

Ir bijuši ziņojumi par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem (*previously untreated patients* - PUP) un iepriekš ārstētiem pacientiem (*previously treated patients* - PTP) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pētījumu laikā Helixate NexGen tika nozīmēts 37 iepriekš neārstētu slimnieku (*previously untreated patients* - PUP) un 23 pediatriku slimnieku ar reziduālo FVIII:C < 2 SV/dl, kuru iepriekšējā ārstēšana ir bijusi minimāla (*minimally treated pediatric patients* - MTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums ir bijis 4 dienas vai mazāk) asiņošanas gadījumu ārstēšanai. Pieciem PUP pacientiem no 37 (14%) un 4 MTP no 23 (17%) pacientiem, kuriem tika dots Helixate NexGen, 20 ārstēšanas dienu laikā izveidojās inhibitori: kopumā 9 pacientiem no 60 (15%) izveidojās inhibitori. Vienam pacientam novērošana nebija iespējama un vienam pacientam novērošanas laikā pēc pētījuma izveidojās zema titra inhibitoru daudzums.

Vienā novērošanas pētījumā inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju konstatēja 64/183 (37,7%) pacientiem, kuri lietoja Helixate NexGen (novērošanas laiks bija līdz 75 ārstēšanas dienām).

Pētījumu laikā, kuros piedalījās 73 iepriekš ārstēti pacienti (*previously treated patients* - PTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums tika norādīts kā 100 dienas un vairāk), kas tika novēroti jau četrus gadus, jaunizveidojušies inhibitori tiem netika atrasti.

Plašos pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos ar Helixate NexGen, kurā piedalījās vairāk par 1 000 pacientiem, tika konstatēts, ka: mazāk par 0,2% PTP izveidojās jauni inhibitori.

Pediatriskā populācija

Izņemot inhibitoru veidošanos, bērniem paredzamais blakusparādību biežums, veids un smagums neatšķiras no citām populāciju grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02B D02.

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvešas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas

palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) mērīšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšanas metode *in vitro*. Pie visa veida asiņošanas aPTT ir palielināts. Pēc Helixate NexGen lietošanas, aPTT normalizēšanās pakāpe un ilgums ir līdzīgs tam, kāds tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem A hemofilijas pacientiem, kuriem tika veikta plaša operācija, konstatēja, ka Helixate NexGen var izmantot nepārtrauktas infūzijas veidā operācijas gadījumā (pirms operācijas, operācijas laikā un pēc operācijas). Šajā pētījumā, lai novērstu tromboflebīta attīstību infūzijas vietā, tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Paaugstināta jutība

Pētījumu laikā, nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgs antivielu daudzums pret preparātā nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm). Tomēr, atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, preparātā nelielā daudzumā (zīmes) esošajiem peles un kāmjā proteīniem (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Imūnās tolerances indukcija (ITI)

A hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies inhibitori pret VIII faktoru, tika apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju. 40 pacientiem tika veikta retrospektīva analīze, bet 39 pacienti tika iekļauti prospektīvā, pētnieka ierosinātā klīniskā pētījumā. Dati liecina, ka imūnās tolerances indukcijai tika izmantots Helixate NexGen. Pacientiem kuriem tika sasniegta imūnā tolerance, atkal varēja izmantot Helixate NexGen asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai, un pacienti varēja turpināt profilaktisko terapiju uzturošās terapijas veidā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Līdz šim ārstētiem pacientiem, visu reģistrēto VIII faktora atjaunošanās datu *in vivo* izvērtēšana uzrādīja caurmēra pieaugumu par 2% uz Helixate NexGen, kas attiecināta uz ķermeņa svara kilogramu. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tiek uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru.

Sadalījums un eliminācija

Pēc Helixate NexGen lietošanas VIII faktora aktivitāte mazinās, tam noārdoties divfāzu eksponenciālas līknes veidā ar aptuveni 15 stundu ilgu vidējo pēdējās fāzes eliminācijas pusperiodu. Par cik no plazmas izdalīta VIII faktora vidējais pēdējās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas, abi šie rādītāji ir līdzīgi. Citi Helixate NexGen farmakokinētiskie parametri bolus infūzijām ir: vidējais saglabāšanās laiks [VSL (0 – 48)]: apm. 22 stundas, klīrenss: apm. 160 ml/stundā. Vidējais pamata klīrenss 14 pacientiem pēc lielas ķirurģiskas operācijas ilgstošas infūzijas gadījumā ir 188 ml/h, kas atbilst 3,0 ml/kg/h (robežās 1,6-4,6 ml/kg/h).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Veicot Helixate NexGen pārbaudes ar laboratorijas dzīvniekiem (peles, žurkas, truši un suņi), pat devas, kas vairākkārtīgi pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (attiecinātas pret ķermeņa svaru), neuzrādīja jebkādas akūtas vai subakūtas toksiskus efektus.

Sakarā ar visu sugu zīdītājdzīvnieku imūnās sistēmas reakciju pret svešām olbaltumvielām nav veiktas speciālas pārbaudes, tādas kā reproduktīvās toksicitātes, hroniskās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumi, ar octocog alfa atkārtotām devām.

Nav veiktas Helixate NexGen mutagēnā potenciāla pārbaudes, jo veicot pētījumus, gan *in vitro*, gan *in vivo*, ar preparātu, kas ir Helixate NexGen priekštecis, mutagēnais potenciāls nav konstatēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīds

Histidīns

Polisorbāts 80

Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

Nepieciešams lietot tikai iepakojumā ietilpstošos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties.

Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

In vitro pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas pēc atšķaidīšanas 30°C temperatūrā nepārtrauktai infūzijai paredzētajos PVH maisos. *In vitro* pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 3 stundas pēc sagatavošanas.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas perioda laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Helixate NexGen iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- papildus iepakojumu ar:
 - 1 filtrējošo pārvades palīgierīci 20/20
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 vienreizējas lietošanas šļirci (5 ml)
 - 2 spirtā samitrinātus, vienreizējas lietošanas tamponus

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Helixate NexGen.

Helixate NexGen pulveris jāsagatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (2,5 ml ūdens injekcijām), izmantojot iesaiņojumā ietilpstošo Mix2Vial sterilo filtrējošo pārvades palīgierīci. Infūzijai zāles jāsagatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu.

Lēnām veiciet ar flakonu rotējošas kustības, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Helixate NexGen, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums caur Mix2Vial filtrējošo pārvades palīgierīci tiek ievilkts sterilā vienreizējās lietošanas šļircē (abas ir pievienotas iesaiņojumam). Helixate NexGen jāsagatavo un jāievada ar komponentiem, kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/002

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 04. augusts 2000.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 06. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Viens flakons satur 1000 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora (oktokogs alfa (SNN: octocog alfa)). Cilvēka VIII koagulācijas faktors tiek ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju (rDNS) kāmjā mazuļa nieru šūnās, kas satur cilvēka VIII faktora gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 1000 SV ml satur aptuveni 400 SV (1000 SV/2,5 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta pēc vienpakāpes asinsreces testa, izmantojot ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes Mega standartšķīdumu, kas tiek kalibrēts starptautiskajās vienībās (SV) pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standarta.

Specifiskā Helixate NexGen aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: sauss, balts līdz viegli iedzeltens pulveris vai liofilizāts.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Sagatavotas zāles ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktora preparātiem. VIII

faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa svara palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes. Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

I.
$$\text{Vajadzīgais SV skaits} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Sagaidāmais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} = \frac{2 \times \text{nozīmēto SV skaits}}{\text{ķermeņa masa (kg)}}$$

Deva, ievadīšanas biežums un aizstājterapijas ilgums ir jāindividualizē saskaņā ar pacienta vajadzībām (svaru, hemostatiskās funkcijas traucējumu smagumu, asiņošanas vietu un apjomu, inhibitoru klātbūtni un VIII faktora vēlamo līmeni).

Sekojošā tabula nosaka vērtības minimālajam VIII faktora līmenim asinīs. Tabulā atspoguļotajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā:

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Lietošanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
Asiņošana Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi (tādi kā, intrakraniāla asiņošana, rīkles asiņošana, nopietna asiņošana no kuņģa-zarnu trakta)	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
Ķirurģiska operācija <i>Maza apjoma,</i> ieskaitot zobu ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
<i>Liela apjoma</i>	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	a) bolus infūzijā: atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60%(SV/dl). b) pastāvīgā infūzijā: pirmsoperācijas periodā palieliniet VIII faktora koncentrāciju ar bolus infūzijām, pēc kurām tūlīt pārejiet uz nepārtrauktu infūziju (SV/kg/h), devu pielāgojot pacienta diennakts klīrensam un vēlāmajai VIII faktora koncentrācijai. Turpiniet terapiju vismaz 7 dienas.

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams lielāks daudzums, nekā aprēķināts. Īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams atbilstoši noteikt VIII faktora līmeni, lai varētu precizēt nepieciešamo devu un atkārtotu infūziju biežumu. Īpaši nopietnu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt akurātu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi (VIII faktora aktivitātes noteikšanu plazmā). Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un atjaunošanās līmeņus.

Nepārtraukta infūzija

Sākuma infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot klīrensa vērtību, kas iegūta no pirmsoperācijas medikamenta noārdīšanās līknes, vai, izmantojot vidējos rādītājus populācijā (3,0-3,5 ml/h/kg) un attiecīgi koriģējot devu pēc vajadzības.

Infūzijas ātrums (SV/kg/h) = klīrenss (ml/h/kg) × vēlamā VIII faktora koncentrācija asinīs (SV/ml).

Pastāvīgās infūzijas gadījumos, klīniskā stabilitāte ir pārbaudīta, izmantojot ambulatoros sūkņus ar PVH (polivinilhlorīda) rezervuāru. Helixate NexGen nelielā daudzumā satur palīgvielu polisorbātu-80, kas palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) atbrīvošanos no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, nozīmējot pastāvīgu infūziju.

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas ir 20 līdz 40 SV Helixate NexGen uz ķermeņa masas kilogramu ar intervālu 2 - 3 dienas.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Pediatriskā populācija

Helixate NexGen drošība un efektivitāte ir noteikta visa vecuma bērniem. Dati tika iegūti no klīniskajiem pētījumiem, ārstējot 61 bērnu vecumā līdz 6 gadiem, un lietošanas novērojumiem visu vecumu bērniem.

Pacienti ar inhibitoriem

Jāveic novērojumi, vai pacientiem neveidojas VIII faktora inhibitori. Ja netiek sasniegts prognozējamais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā, vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitoru iespējamo klātbūtni. Ja inhibitora līmenis ir zemāks nekā 10 Betesda vienības (BV) uz ml, papildus rekombinantā VIII koagulācijas faktora nozīmēšana var neitralizēt inhibitoru un pieļaut turpmāku, klīniski efektīvu terapiju ar Helixate NexGen. Tomēr, ja ir izveidojušies inhibitori, nepieciešamās devas var būt mainīgas un tās ir jāpielāgo saskaņā ar klīnisko reakciju un VIII faktora aktivitāti plazmā. Pacientiem, kuriem inhibitora titrs pārsniedz 10 BV vai kuriem ir izteikta sekundārā imūnās sistēmas reakcija, ir jāapsver (aktivēta) protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā aktivētā VII faktora (rFVIIa) preparātu lietošana. Šāda ārstēšana ir jāveda ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu aprūpē.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Helixate NexGen ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Nepārtraukta infūzija

Helixate NexGen var ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu ir jāaprēķina, balstoties uz klīrensu un vēlamā VIII faktora koncentrāciju.

Piemērs. 75 kg smagam pacientam ar klīrensu 3 ml/h/kg, lai sasniegtu 100% VIII faktora līmeni plazmā, sākuma infūzijas ātrums ir 3 SV/ h/kg. Lai aprēķinātu infūzijas ātrumu mililitros/stundā, reizina devu (SV/ h/kg) ar pacienta masu (kg) un daļa ar šķīduma koncentrāciju (SV/ml).

Infūzijas ātruma aprēķināšanas piemērs nepārtrauktai infūzijai pēc sākotnējas *bolus* injekcijas

	Vēlamā VIII faktora koncentrācija plazmā	Infūzijas ātrums (SV/kg/h)	Infūzijas ātrums pacientam, kura masa ir 75 kg (ml/h)		
Klīrenss 3 ml/kg/h			rFVIII šķīduma koncentrācija 100 SV/ml 200 SV/ml 400 SV/ml		
	100 % (1 SV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 SV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 SV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Paātrināta klīrensa gadījumos masīvas asiņošanas dēļ vai plašas ķirurģiskas operācijas radīta masīva audu bojājuma dēļ ir nepieciešams lielāks infūzijas ātrums.

Pēc nepārtrauktas infūzijas pirmajām 24 h katru dienu jāpārreķina klīrenss, izmantojot līdzsvara stāvokļa vienādojumu ar noteikto VIII faktora koncentrāciju, un infūzijas ātrums, izmantojot šādu formulu:

klīrenss = infūzijas ātrums/VIII faktora koncentrācija plazmā.

Nepārtrauktas infūzijas laikā infūzijas maisi jāmaina reizi 24 stundās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alerģiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Lietojot Helixate NexGen, iespējamas alerģiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnus, kā arī cilvēka proteīnus, kas atšķiras no VIII faktora (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakciju agrīnie simptomi ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG klases imūnglobulīni, kas vērsti pret VIII faktora prokoagulācijas aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) uz ml plazmas, lietojot modificētas pārbaudes. Inhibitoru attīstības risks ir savstarpēji saistīts ar VIII faktora iedarbības laiku un ar ģenētiskiem faktoriem. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties pēc pirmajām 100 terapijas dienām.

Inhibitoru atkārtoti gadījumi (zemi titri) tika novēroti, pārejot no viena VIII faktora produkta uz citu, slimniekiem, kas iepriekš ārstēti vairāk nekā 100 dienas un kuriem ir inhibitoru attīstības vēsture. Tāpēc, pārejot uz citām zālēm, rekomendē rūpīgi uzraudzīt pacientus, lai konstatētu inhibitoru rašanos.

Ir pieņemts, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas satur VIII koagulācijas faktoru, ir rūpīgi jāpārbauda, vai neveidojas inhibitori, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratorijas

testus. Ja netiek sasniegts cerētais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitora klātbūtni. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var izrādīties neefektīva, un ir jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu aprūpi jāveic ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu, kam konstatēti VIII faktora inhibitori, ārstēšanā.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskā pētījumā par ilgstošu infūziju nozīmēšanu pēc ķirurģiskas operācijas, lai novērstu tromboflebīta attīstību, infūzijas vietā tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Nātrija saturs

Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var veicināt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē un jāuzrauga sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par Helixate NexGen mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Helixate NexGen.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ņemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par Helixate NexGen lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā nav pieejami. Tādēļ Helixate NexGen grūtniecības un zīdīšanas periodā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Helixate NexGen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Lietojot rekombinantā VIII faktora produktus, var novērot paaugstinātas jutības vai alerģiskās reakcijas (kas var izpausties ar angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un dzelšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļiem, pietvīkumu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, galvassāpēm, nātreni, hipotensiju, letargiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). It īpaši ar ādu saistītas reakcijas var attīstīties bieži, tomēr to progresēšana līdz smagai anafilaksei (tai skaitā šokam) notiek reti. Pacientiem ar A hemofiliju var izveidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret VIII faktoru. Šādu antivielu veidošanās var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos tiek rekomendēts sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis).

Biežuma iedalījums ir sekojošais: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti / nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PUP un MTP)*		Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PTP klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos)*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija infūzijas vietā		Ar infūziju saistīta febrila reakcija (pireksija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Ar ādu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas (nieze, nātrene un izsitumi)		Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiska reakcija, slikta dūša, asinsspiediena pārmaiņas un reibonis)	
Nervu sistēmas traucējumi					Disgeizija

PUP = iepriekš neārstēti pacienti

PTP = iepriekš ārstēti pacienti

MTP = minimāli ārstētie pacienti

* skatīt turpmāko apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhibitoru veidošanās

Ir bijuši ziņojumi par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem (*previously untreated patients* - PUP) un iepriekš ārstētiem pacientiem (*previously treated patients* - PTP) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pētījumu laikā Helixate NexGen tika nozīmēts 37 iepriekš neārstētu slimnieku (*previously untreated patients* - PUP) un 23 pediatriku slimnieku ar reziduālo FVIII:C < 2 SV/dl, kuru iepriekšējā ārstēšana ir bijusi minimāla (*minimally treated pediatric patients* - MTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums ir bijis 4 dienas vai mazāk) asiņošanas gadījumu ārstēšanai. Pieciem PUP pacientiem no 37 (14%) un 4 MTP no 23 (17%) pacientiem, kuriem tika dots Helixate NexGen, 20 ārstēšanas dienu laikā izveidojās inhibitori: kopumā 9 pacientiem no 60 (15%) izveidojās inhibitori. Vienam pacientam novērošana nebija iespējama un vienam pacientam novērošanas laikā pēc pētījuma izveidojās zema titra inhibitoru daudzums.

Vienā novērošanas pētījumā inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju konstatēja 64/183 (37,7%) pacientiem, kuri lietoja Helixate NexGen (novērošanas laiks bija līdz 75 ārstēšanas dienām).

Pētījumu laikā, kuros piedalījās 73 iepriekš ārstēti pacienti (*previously treated patients* - PTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums tika norādīts kā 100 dienas un vairāk), kas tika novēroti jau četrus gadus, jaunizveidojušies inhibitori tiem netika atrasti.

Plašos pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos ar Helixate NexGen, kurā piedalījās vairāk par 1 000 pacientiem, tika konstatēts, ka: mazāk par 0,2% PTP izveidojās jauni inhibitori.

Pediatriskā populācija

Izņemot inhibitoru veidošanos, bērniem paredzamais blakusparādību biežums, veids un smagums neatšķiras no citām populāciju grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02B D02.

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvešas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas

palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) mērīšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšanas metode *in vitro*. Pie visa veida asiņošanas aPTT ir palielināts. Pēc Helixate NexGen lietošanas, aPTT normalizēšanās pakāpe un ilgums ir līdzīgs tam, kāds tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem A hemofilijas pacientiem, kuriem tika veikta plaša operācija, konstatēja, ka Helixate NexGen var izmantot nepārtrauktas infūzijas veidā operācijas gadījumā (pirms operācijas, operācijas laikā un pēc operācijas). Šajā pētījumā, lai novērstu tromboflebīta attīstību infūzijas vietā, tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Paaugstināta jutība

Pētījumu laikā, nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgs antivielu daudzums pret preparātā nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm). Tomēr, atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, preparātā nelielā daudzumā (zīmes) esošajiem peles un kāmjā proteīniem (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Imūnās tolerances indukcija (ITI)

A hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies inhibitori pret VIII faktoru, tika apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju. 40 pacientiem tika veikta retrospektīva analīze, bet 39 pacienti tika iekļauti prospektīvā, pētnieka ierosinātā klīniskā pētījumā. Dati liecina, ka imūnās tolerances indukcijai tika izmantots Helixate NexGen. Pacientiem kuriem tika sasniegta imūnā tolerance, atkal varēja izmantot Helixate NexGen asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai, un pacienti varēja turpināt profilaktisko terapiju uzturošās terapijas veidā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Līdz šim ārstētiem pacientiem, visu reģistrēto VIII faktora atjaunošanās datu *in vivo* izvērtēšana uzrādīja caurmēra pieaugumu par 2% uz Helixate NexGen, kas attiecināta uz ķermeņa svara kilogramu. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tiek uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru.

Sadalījums un eliminācija

Pēc Helixate NexGen lietošanas VIII faktora aktivitāte mazinās, tam noārdoties divfāzu eksponenciālas līknes veidā ar aptuveni 15 stundu ilgu vidējo pēdējās fāzes eliminācijas pusperiodu. Par cik no plazmas izdalīta VIII faktora vidējais pēdējās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas, abi šie rādītāji ir līdzīgi. Citi Helixate NexGen farmakokinētiskie parametri bolus infūzijām ir: vidējais saglabāšanās laiks [VSL (0 – 48)]: apm. 22 stundas, klīrenss: apm. 160 ml/stundā. Vidējais pamata klīrenss 14 pacientiem pēc lielas ķirurģiskas operācijas ilgstošas infūzijas gadījumā ir 188 ml/h, kas atbilst 3,0 ml/kg/h (robežās 1,6-4,6 ml/kg/h).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Veicot Helixate NexGen pārbaudes ar laboratorijas dzīvniekiem (peles, žurkas, truši un suņi), pat devas, kas vairākkārtīgi pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (attiecinātas pret ķermeņa svaru), neuzrādīja jebkādas akūtas vai subakūtas toksiskus efektus.

Sakarā ar visu sugu zīdītājdzīvnieku imūnās sistēmas reakciju pret svešām olbaltumvielām nav veiktas speciālas pārbaudes, tādas kā reproduktīvās toksicitātes, hroniskās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumi, ar octocog alfa atkārtotām devām.

Nav veiktas Helixate NexGen mutagēnā potenciāla pārbaudes, jo veicot pētījumus, gan *in vitro*, gan *in vivo*, ar preparātu, kas ir Helixate NexGen priekštecis, mutagēnais potenciāls nav konstatēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīds

Histidīns

Polisorbāts 80

Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

Nepieciešams lietot tikai iepakojumā ietilpstošos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties.

Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

In vitro pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas pēc atšķaidīšanas 30°C temperatūrā nepārtrauktai infūzijai paredzētajos PVH maisos. *In vitro* pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 3 stundas pēc sagatavošanas.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas perioda laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Helixate NexGen iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- papildus iepakojumu ar:
 - 1 filtrējošo pārvades palīgierīci 20/20
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 vienreizējas lietošanas šļirci (5 ml)
 - 2 spirtā samitrinātus, vienreizējas lietošanas tamponus

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Helixate NexGen.

Helixate NexGen pulveris jāsagatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (2,5 ml ūdens injekcijām), izmantojot iesaiņojumā ietilpstošo Mix2Vial sterilo filtrējošo pārvades palīgierīci. Infūzijai zāles jāsagatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu.

Lēnām veiciet ar flakonu rotējošas kustības, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Helixate NexGen, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums caur Mix2Vial filtrējošo pārvades palīgierīci tiek ievilkts sterilā vienreizējās lietošanas šļircē (abas ir pievienotas iesaiņojumam). Helixate NexGen jāsagatavo un jāievada ar komponentiem, kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/003

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 04. augusts 2000.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 06. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Viens flakons satur 2000 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora (oktokogs alfa (SNN: octocog alfa)). Cilvēka VIII koagulācijas faktors tiek ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju (rDNS) kāmjā mazuļa nieru šūnās, kas satur cilvēka VIII faktora gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 2000 SV ml satur aptuveni 400 SV (2000 SV/5,0 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta pēc vienpakāpes asinsreces testa, izmantojot ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes Mega standartšķīdumu, kas tiek kalibrēts starptautiskajās vienībās (SV) pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standarta.

Specifiskā Helixate NexGen aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: sauss, balts līdz viegli iedzeltens pulveris vai liofilizāts.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Sagatavotas zāles ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktora preparātiem. VIII

faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa svara palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes. Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

I.
$$\text{Vajadzīgais SV skaits} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Sagaidāmais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} = \frac{2 \times \text{nozīmēto SV skaits}}{\text{ķermeņa masa (kg)}}$$

Deva, ievadīšanas biežums un aizstājterapijas ilgums ir jāindividualizē saskaņā ar pacienta vajadzībām (svaru, hemostatiskās funkcijas traucējumu smagumu, asiņošanas vietu un apjomu, inhibitoru klātbūtni un VIII faktora vēlamo līmeni).

Sekojošā tabula nosaka vērtības minimālajam VIII faktora līmenim asinīs. Tabulā atspoguļotajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā:

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Lietošanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
Asiņošana Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi (tādi kā, intrakraniāla asiņošana, rīkles asiņošana, nopietna asiņošana no kuņģa-zarnu trakta)	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
Ķirurģiska operācija <i>Maza apjoma,</i> ieskaitot zobu ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
<i>Liela apjoma</i>	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	a) bolus infūzijā: atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60%(SV/dl). b) pastāvīgā infūzijā: pirmsoperācijas periodā palieliniet VIII faktora koncentrāciju ar bolus infūzijām, pēc kurām tūlīt pārejiet uz nepārtrauktu infūziju (SV/kg/h), devu pielāgojot pacienta diennakts klīrensam un vēlāmajai VIII faktora koncentrācijai. Turpiniet terapiju vismaz 7 dienas.

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams lielāks daudzums, nekā aprēķināts. Īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams atbilstoši noteikt VIII faktora līmeni, lai varētu precizēt nepieciešamo devu un atkārtotu infūziju biežumu. Īpaši nopietnu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt akurātu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi (VIII faktora aktivitātes noteikšanu plazmā). Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un atjaunošanās līmeņus.

Nepārtraukta infūzija

Sākuma infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot klīrensa vērtību, kas iegūta no pirmsoperācijas medikamenta noārdīšanās līknes, vai, izmantojot vidējos rādītājus populācijā (3,0-3,5 ml/h/kg) un attiecīgi koriģējot devu pēc vajadzības.

Infūzijas ātrums (SV/kg/h) = klīrenss (ml/h/kg) × vēlamā VIII faktora koncentrācija asinīs (SV/ml).

Pastāvīgās infūzijas gadījumos, klīniskā stabilitāte ir pārbaudīta, izmantojot ambulatoros sūkņus ar PVH (polivinilhlorīda) rezervuāru. Helixate NexGen nelielā daudzumā satur palīgvielu polisorbātu-80, kas palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) atbrīvošanos no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, nozīmējot pastāvīgu infūziju.

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas ir 20 līdz 40 SV Helixate NexGen uz ķermeņa masas kilogramu ar intervālu 2 - 3 dienas.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Pediatriskā populācija

Helixate NexGen drošība un efektivitāte ir noteikta visa vecuma bērniem. Dati tika iegūti no klīniskajiem pētījumiem, ārstējot 61 bērnu vecumā līdz 6 gadiem, un lietošanas novērojumiem visu vecumu bērniem.

Pacienti ar inhibitoriem

Jāveic novērojumi, vai pacientiem neveidojas VIII faktora inhibitori. Ja netiek sasniegts prognozējamais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā, vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitoru iespējamo klātbūtni. Ja inhibitora līmenis ir zemāks nekā 10 Betesda vienības (BV) uz ml, papildus rekombinantā VIII koagulācijas faktora nozīmēšana var neitralizēt inhibitoru un pieļaut turpmāku, klīniski efektīvu terapiju ar Helixate NexGen. Tomēr, ja ir izveidojušies inhibitori, nepieciešamās devas var būt mainīgas un tās ir jāpielāgo saskaņā ar klīnisko reakciju un VIII faktora aktivitāti plazmā. Pacientiem, kuriem inhibitora titrs pārsniedz 10 BV vai kuriem ir izteikta sekundārā imūnās sistēmas reakcija, ir jāapsver (aktivēta) protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā aktivētā VII faktora (rFVIIa) preparātu lietošana. Šāda ārstēšana ir jāveda ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu aprūpē.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Helixate NexGen ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Nepārtraukta infūzija

Helixate NexGen var ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu ir jāaprēķina, balstoties uz klīrensu un vēlamā VIII faktora koncentrāciju.

Piemērs. 75 kg smagam pacientam ar klīrensu 3 ml/h/kg, lai sasniegtu 100% VIII faktora līmeni plazmā, sākuma infūzijas ātrums ir 3 SV/ h/kg. Lai aprēķinātu infūzijas ātrumu mililitros/stundā, reizina devu (SV/ h/kg) ar pacienta masu (kg) un daļa ar šķīduma koncentrāciju (SV/ml).

Infūzijas ātruma aprēķināšanas piemērs nepārtrauktai infūzijai pēc sākotnējas *bolus* injekcijas

	Vēlamā VIII faktora koncentrācija plazmā	Infūzijas ātrums (SV/kg/h)	Infūzijas ātrums pacientam, kura masa ir 75 kg (ml/h)		
Klīrenss 3 ml/kg/h			rFVIII šķīduma koncentrācija 100 SV/ml 200 SV/ml 400 SV/ml		
	100 % (1 SV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 SV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 SV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Paātrināta klīrensa gadījumos masīvas asiņošanas dēļ vai plašas ķirurģiskas operācijas radīta masīva audu bojājuma dēļ ir nepieciešams lielāks infūzijas ātrums.

Pēc nepārtrauktas infūzijas pirmajām 24 h katru dienu jāpārreķina klīrenss, izmantojot līdzsvara stāvokļa vienādojumu ar noteikto VIII faktora koncentrāciju, un infūzijas ātrums, izmantojot šādu formulu:

klīrenss = infūzijas ātrums/VIII faktora koncentrācija plazmā.

Nepārtrauktas infūzijas laikā infūzijas maisi jāmaina reizi 24 stundās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alerģiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutība

Lietojot Helixate NexGen, iespējamas alerģiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnus, kā arī cilvēka proteīnus, kas atšķiras no VIII faktora (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakciju agrīnie simptomi ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG klases imūnglobulīni, kas vērsti pret VIII faktora prokoagulācijas aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) uz ml plazmas, lietojot modificētas pārbaudes. Inhibitoru attīstības risks ir savstarpēji saistīts ar VIII faktora iedarbības laiku un ar ģenētiskiem faktoriem. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties pēc pirmajām 100 terapijas dienām.

Inhibitoru atkārtoti gadījumi (zemi titri) tika novēroti, pārejot no viena VIII faktora produkta uz citu, slimniekiem, kas iepriekš ārstēti vairāk nekā 100 dienas un kuriem ir inhibitoru attīstības vēsture. Tāpēc, pārejot uz citām zālēm, rekomendē rūpīgi uzraudzīt pacientus, lai konstatētu inhibitoru rašanos.

Ir pieņemts, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas satur VIII koagulācijas faktoru, ir rūpīgi jāpārbauda, vai neveidojas inhibitori, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratorijas

testus. Ja netiek sasniegts cerētais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitora klātbūtni. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var izrādīties neefektīva, un ir jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu aprūpi jāveic ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu, kam konstatēti VIII faktora inhibitori, ārstēšanā.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskā pētījumā par ilgstošu infūziju nozīmēšanu pēc ķirurģiskas operācijas, lai novērstu tromboflebīta attīstību, infūzijas vietā tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Nātrija saturs

Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulārajiem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var veicināt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē un jāuzrauga sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par Helixate NexGen mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Helixate NexGen.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ņemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par Helixate NexGen lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā nav pieejami. Tādēļ Helixate NexGen grūtniecības un zīdīšanas periodā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Helixate NexGen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Lietojot rekombinantā VIII faktora produktus, var novērot paaugstinātas jutības vai alerģiskās reakcijas (kas var izpausties ar angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un dzelšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļiem, pietvīkumu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, galvassāpēm, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). It īpaši ar ādu saistītas reakcijas var attīstīties bieži, tomēr to progresēšana līdz smagai anafilaksei (tai skaitā šokam) notiek reti. Pacientiem ar A hemofiliju var izveidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret VIII faktoru. Šādu antivielu veidošanās var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos tiek rekomendēts sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis).

Biežuma iedalījums ir sekojošais: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti / nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PUP un MTP)*		Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PTP klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos)*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija infūzijas vietā		Ar infūziju saistīta febrila reakcija (pireksija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Ar ādu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas (nieze, nātrene un izsitumi)		Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiska reakcija, slikta dūša, asinsspiediena pārmaiņas un reibonis)	
Nervu sistēmas traucējumi					Disgeizija

PUP = iepriekš neārstēti pacienti

PTP = iepriekš ārstēti pacienti

MTP = minimāli ārstētie pacienti

* skatīt turpmāko apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhibitoru veidošanās

Ir bijuši ziņojumi par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem (*previously untreated patients* - PUP) un iepriekš ārstētiem pacientiem (*previously treated patients* - PTP) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pētījumu laikā Helixate NexGen tika nozīmēts 37 iepriekš neārstētu slimnieku (*previously untreated patients* - PUP) un 23 pediatriķu slimnieku ar reziduālo FVIII:C < 2 SV/dl, kuru iepriekšējā ārstēšana ir bijusi minimāla (*minimally treated pediatric patients* - MTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums ir bijis 4 dienas vai mazāk) asiņošanas gadījumu ārstēšanai. Pieciem PUP pacientiem no 37 (14%) un 4 MTP no 23 (17%) pacientiem, kuriem tika dots Helixate NexGen, 20 ārstēšanas dienu laikā izveidojās inhibitori: kopumā 9 pacientiem no 60 (15%) izveidojās inhibitori. Vienam pacientam novērošana nebija iespējama un vienam pacientam novērošanas laikā pēc pētījuma izveidojās zema titra inhibitoru daudzums.

Vienā novērošanas pētījumā inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju konstatēja 64/183 (37,7%) pacientiem, kuri lietoja Helixate NexGen (novērošanas laiks bija līdz 75 ārstēšanas dienām).

Pētījumu laikā, kuros piedalījās 73 iepriekš ārstēti pacienti (*previously treated patients* - PTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums tika norādīts kā 100 dienas un vairāk), kas tika novēroti jau četrus gadus, jaunizveidojušies inhibitori tiem netika atrasti.

Plašos pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos ar Helixate NexGen, kurā piedalījās vairāk par 1 000 pacientiem, tika konstatēts, ka: mazāk par 0,2% PTP izveidojās jauni inhibitori.

Pediatriskā populācija

Izņemot inhibitoru veidošanos, bērniem paredzamais blakusparādību biežums, veids un smagums neatšķiras no citām populāciju grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02B D02.

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvēršas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas

palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) mērīšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšanas metode *in vitro*. Pie visa veida asiņošanas aPTT ir palielināts. Pēc Helixate NexGen lietošanas, aPTT normalizēšanās pakāpe un ilgums ir līdzīgs tam, kāds tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem A hemofilijas pacientiem, kuriem tika veikta plaša operācija, konstatēja, ka Helixate NexGen var izmantot nepārtrauktas infūzijas veidā operācijas gadījumā (pirms operācijas, operācijas laikā un pēc operācijas). Šajā pētījumā, lai novērstu tromboflebīta attīstību infūzijas vietā, tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Paaugstināta jutība

Pētījumu laikā, nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgs antivielu daudzums pret preparātā nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm). Tomēr, atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, preparātā nelielā daudzumā (zīmes) esošajiem peles un kāmjā proteīniem (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Imūnās tolerances indukcija (ITI)

A hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies inhibitori pret VIII faktoru, tika apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju. 40 pacientiem tika veikta retrospektīva analīze, bet 39 pacienti tika iekļauti prospektīvā, pētnieka ierosinātā klīniskā pētījumā. Dati liecina, ka imūnās tolerances indukcijai tika izmantots Helixate NexGen. Pacientiem kuriem tika sasniegta imūnā tolerance, atkal varēja izmantot Helixate NexGen asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai, un pacienti varēja turpināt profilaktisko terapiju uzturošās terapijas veidā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Līdz šim ārstētiem pacientiem, visu reģistrēto VIII faktora atjaunošanās datu *in vivo* izvērtēšana uzrādīja caurmēra pieaugumu par 2% uz Helixate NexGen, kas attiecināta uz ķermeņa svara kilogramu. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tiek uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru.

Sadalījums un eliminācija

Pēc Helixate NexGen lietošanas VIII faktora aktivitāte mazinās, tam noārdoties divfāzu eksponenciālas līknes veidā ar aptuveni 15 stundu ilgu vidējo pēdējās fāzes eliminācijas pusperiodu. Par cik no plazmas izdalīta VIII faktora vidējais pēdējās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas, abi šie rādītāji ir līdzīgi. Citi Helixate NexGen farmakokinētiskie parametri bolus infūzijām ir: vidējais saglabāšanās laiks [VSL (0 – 48)]: apm. 22 stundas, klīrenss: apm. 160 ml/stundā. Vidējais pamata klīrenss 14 pacientiem pēc lielas ķirurģiskas operācijas ilgstošas infūzijas gadījumā ir 188 ml/h, kas atbilst 3,0 ml/kg/h (robežās 1,6-4,6 ml/kg/h).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Veicot Helixate NexGen pārbaudes ar laboratorijas dzīvniekiem (peles, žurkas, truši un suņi), pat devas, kas vairākkārtīgi pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (attiecinātas pret ķermeņa svaru), neuzrādīja jebkādas akūtas vai subakūtas toksiskus efektus.

Sakarā ar visu sugu zīdītājdzīvnieku imūnās sistēmas reakciju pret svešām olbaltumvielām nav veiktas speciālas pārbaudes, tādas kā reproduktīvās toksicitātes, hroniskās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumi, ar octocog alfa atkārtotām devām.

Nav veiktas Helixate NexGen mutagēnā potenciāla pārbaudes, jo veicot pētījumus, gan *in vitro*, gan *in vivo*, ar preparātu, kas ir Helixate NexGen priekštecis, mutagēnais potenciāls nav konstatēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīds

Histidīns

Polisorbāts 80

Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

Nepieciešams lietot tikai iepakojumā ietilpstošos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties.

Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

In vitro pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas pēc atšķaidīšanas 30°C temperatūrā nepārtrauktai infūzijai paredzētajos PVH maisos. *In vitro* pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 3 stundas pēc sagatavošanas.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas perioda laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Helixate NexGen iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- papildus iepakojumu ar:
 - 1 filtrējošo pārvades palīgierīci 20/20
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 vienreizējas lietošanas šļirci (5 ml)
 - 2 spirtā samitrinātus, vienreizējas lietošanas tamponus

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Helixate NexGen.

Helixate NexGen pulveris jāsatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (5,0 ml ūdens injekcijām), izmantojot iesaiņojumā ietilpstošo Mix2Vial sterilo filtrējošo pārvades palīgierīci. Infūzijai zāles jāsatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu.

Lēnām veiciet ar flakonu rotējošas kustības, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Helixate NexGen, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums caur Mix2Vial filtrējošo pārvades palīgierīci tiek ievilkts sterilā vienreizējās lietošanas šļircē (abas ir pievienotas iesaiņojumam). Helixate NexGen jāsatavo un jāievada ar komponentiem, kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/004

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 04. augusts 2000.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 06. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Viens flakons satur 3000 SV cilvēka VIII koagulācijas faktora (oktokogs alfa (SNN: octocog alfa)). Cilvēka VIII koagulācijas faktors tiek ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju (rDNS) kāmjā mazuļa nieru šūnās, kas satur cilvēka VIII faktora gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Pēc sagatavošanas viens Helixate NexGen 3000 SV ml satur aptuveni 600 SV (3000 SV/5,0 ml) cilvēka VIII koagulācijas faktora (SNN: oktokoga alfa).

Aktivitāte (SV) tiek noteikta pēc vienpakāpes asinsreces testa, izmantojot ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes Mega standartšķīdumu, kas tiek kalibrēts starptautiskajās vienībās (SV) pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standarta.

Specifiskā Helixate NexGen aktivitāte ir aptuveni 4 000 SV/mg proteīna.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: sauss, balts līdz viegli iedzeltens pulveris vai liofilizāts.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Sagatavotas zāles ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic pieredzējuša ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Devas

Nozīmētais VIII faktora vienību skaits tiek izteikts starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreizējam Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) standartam VIII faktora preparātiem. VIII

faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora starptautiskā vienība (SV) aktivitāte ir ekvivalenta VIII faktora daudzumam vienā ml standarta cilvēka plazmas.

Ārstēšana pēc vajadzības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins balstās uz empīrisku atradi, ka VIII faktora 1 Starptautiskā vienība (SV) uz 1 kg ķermeņa svara palielina VIII faktora aktivitāti plazmā par 1,5% līdz 2,5% no standarta aktivitātes. Nepieciešamā deva jāaprēķina izmantojot sekojošas formulas:

I.
$$\text{Vajadzīgais SV skaits} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Sagaidāmais VIII faktora pieaugums (\% no normāla)} = \frac{2 \times \text{nozīmēto SV skaits}}{\text{ķermeņa masa (kg)}}$$

Deva, ievadīšanas biežums un aizstājterapijas ilgums ir jāindividualizē saskaņā ar pacienta vajadzībām (svaru, hemostatiskās funkcijas traucējumu smagumu, asiņošanas vietu un apjomu, inhibitoru klātbūtni un VIII faktora vēlamo līmeni).

Sekojošā tabula nosaka vērtības minimālajam VIII faktora līmenim asinīs. Tabulā atspoguļotajos asiņošanas gadījumos, VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto līmeni (% no normālā) attiecīgajā laika periodā:

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās procedūras veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (%) (SV/dl)	Lietošanas biežums (stundas)/ Terapijas ilgums (dienas)
Asiņošana Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā	20 - 40	Atkārtot ik pēc 12 - 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana (par ko liecināja sāpes) tiek apturēta vai brūce ir sadzijusi.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma	30 - 60	Atkārtot infūziju ik pēc 12 - 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbnespēja.
Dzīvībai bīstami asiņošanas gadījumi (tādi kā, intrakraniāla asiņošana, rīkles asiņošana, nopietna asiņošana no kuņģa-zarnu trakta)	60 - 100	Atkārtot infūziju katras 8 - 24 stundas, līdz bīstamība ir novērsta.
Ķirurģiska operācija <i>Maza apjoma,</i> ieskaitot zobu ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz brūce ir sadzijusi.
<i>Liela apjoma</i>	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	a) bolus infūzijā: atkārtot infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60%(SV/dl). b) pastāvīgā infūzijā: pirmsoperācijas periodā palieliniet VIII faktora koncentrāciju ar bolus infūzijām, pēc kurām tūlīt pārejiet uz nepārtrauktu infūziju (SV/kg/h), devu pielāgojot pacienta diennakts klīrensam un vēlāmajai VIII faktora koncentrācijai. Turpiniet terapiju vismaz 7 dienas.

Ievadāmais daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams lielāks daudzums, nekā aprēķināts. Īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams atbilstoši noteikt VIII faktora līmeni, lai varētu precizēt nepieciešamo devu un atkārtotu infūziju biežumu. Īpaši nopietnu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt akurātu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi (VIII faktora aktivitātes noteikšanu plazmā). Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus un atjaunošanās līmeņus.

Nepārtraukta infūzija

Sākuma infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot klīrensa vērtību, kas iegūta no pirmsoperācijas medikamenta noārdīšanās līknes, vai, izmantojot vidējos rādītājus populācijā (3,0-3,5 ml/h/kg) un attiecīgi koriģējot devu pēc vajadzības.

Infūzijas ātrums (SV/kg/h) = klīrenss (ml/h/kg) × vēlamā VIII faktora koncentrācija asinīs (SV/ml).

Pastāvīgās infūzijas gadījumos, klīniskā stabilitāte ir pārbaudīta, izmantojot ambulatoros sūkņus ar PVH (polivinilhlorīda) rezervuāru. Helixate NexGen nelielā daudzumā satur palīgvielu polisorbātu-80, kas palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) atbrīvošanos no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, nozīmējot pastāvīgu infūziju.

Profilakse

Smagas A hemofilijas ilgstošai profilaksei pret iespējamo asiņošanu parastās devas ir 20 līdz 40 SV Helixate NexGen uz ķermeņa masas kilogramu ar intervālu 2 - 3 dienas.

Atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Pediatriskā populācija

Helixate NexGen drošība un efektivitāte ir noteikta visa vecuma bērniem. Dati tika iegūti no klīniskajiem pētījumiem, ārstējot 61 bērnu vecumā līdz 6 gadiem, un lietošanas novērojumiem visu vecumu bērniem.

Pacienti ar inhibitoriem

Jāveic novērojumi, vai pacientiem neveidojas VIII faktora inhibitori. Ja netiek sasniegts prognozējamais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā, vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitoru iespējamo klātbūtni. Ja inhibitora līmenis ir zemāks nekā 10 Betesda vienības (BV) uz ml, papildus rekombinantā VIII koagulācijas faktora nozīmēšana var neitralizēt inhibitoru un pieļaut turpmāku, klīniski efektīvu terapiju ar Helixate NexGen. Tomēr, ja ir izveidojušies inhibitori, nepieciešamās devas var būt mainīgas un tās ir jāpielāgo saskaņā ar klīnisko reakciju un VIII faktora aktivitāti plazmā. Pacientiem, kuriem inhibitora titrs pārsniedz 10 BV vai kuriem ir izteikta sekundārā imūnās sistēmas reakcija, ir jāapsver (aktivēta) protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK) vai rekombinantā aktivētā VII faktora (rFVIIa) preparātu lietošana. Šāda ārstēšana ir jāveda ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu aprūpē.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Helixate NexGen ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Nepārtraukta infūzija

Helixate NexGen var ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu ir jāaprēķina, balstoties uz klīrensu un vēlamā VIII faktora koncentrāciju.

Piemērs. 75 kg smagam pacientam ar klīrensu 3 ml/h/kg, lai sasniegtu 100% VIII faktora līmeni plazmā, sākuma infūzijas ātrums ir 3 SV/ h/kg. Lai aprēķinātu infūzijas ātrumu mililitros/stundā, reizina devu (SV/ h/kg) ar pacienta masu (kg) un daļa ar šķīduma koncentrāciju (SV/ml).

Infūzijas ātruma aprēķināšanas piemērs nepārtrauktai infūzijai pēc sākotnējas *bolus* injekcijas

	Vēlamā VIII faktora koncentrācija plazmā	Infūzijas ātrums (SV/kg/h)	Infūzijas ātrums pacientam, kura masa ir 75 kg (ml/h)		
Klīrenss 3 ml/kg/h			rFVIII šķīduma koncentrācija 100 SV/ml 200 SV/ml 400 SV/ml		
	100 % (1 SV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 SV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 SV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Paātrināta klīrensa gadījumos masīvas asiņošanas dēļ vai plašas ķirurģiskas operācijas radīta masīva audu bojājuma dēļ ir nepieciešams lielāks infūzijas ātrums.

Pēc nepārtrauktas infūzijas pirmajām 24 h katru dienu jāpārreķina klīrenss, izmantojot līdzsvara stāvokļa vienādojumu ar noteikto VIII faktora koncentrāciju, un infūzijas ātrums, izmantojot šādu formulu:

klīrenss = infūzijas ātrums/VIII faktora koncentrācija plazmā.

Nepārtrauktas infūzijas laikā infūzijas maisi jāmaina reizi 24 stundās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināmas alerģiskas reakcijas pret peles vai kāmjā proteīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Lietojot Helixate NexGen, iespējamās alerģiskā tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnus, kā arī cilvēka proteīnus, kas atšķiras no VIII faktora (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības simptomu gadījumā zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu.

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakciju agrīnie simptomi ietver nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāuzsāk standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG klases imūnglobulīni, kas vērsti pret VIII faktora prokoagulācijas aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) uz ml plazmas, lietojot modificētas pārbaudes. Inhibitoru attīstības risks ir savstarpēji saistīts ar VIII faktora iedarbības laiku un ar ģenētiskiem faktoriem. Šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties pēc pirmajām 100 terapijas dienām.

Inhibitoru atkārtoti gadījumi (zemi titri) tika novēroti, pārejot no viena VIII faktora produkta uz citu, slimniekiem, kas iepriekš ārstēti vairāk nekā 100 dienas un kuriem ir inhibitoru attīstības vēsture. Tāpēc, pārejot uz citām zālēm, rekomendē rūpīgi uzraudzīt pacientus, lai konstatētu inhibitoru rašanos.

Ir pieņemts, ka pacienti, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas satur VIII koagulācijas faktoru, ir rūpīgi jāpārbauda, vai neveidojas inhibitori, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratorijas

testus. Ja netiek sasniegts cerētais VIII faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ar atbilstošu devu neizdodas novērst asiņošanu, jāveic pārbaude, lai noteiktu VIII faktora inhibitora klātbūtni. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var izrādīties neefektīva, un ir jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu aprūpi jāveic ārstiem ar pieredzi hemofilijas pacientu, kam konstatēti VIII faktora inhibitori, ārstēšanā.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskā pētījumā par ilgstošu infūziju nozīmēšanu pēc ķirurģiskas operācijas, lai novērstu tromboflebīta attīstību, infūzijas vietā tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Nātrija saturs

Medicīniskais produkts satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

Kardiovaskulārie notikumi

Kad asinsreces procesi normalizēti ar VIII faktora terapiju, hemofilijas pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem vai slimībām kardiovaskulāro notikumu risks ir tikpat liels kā pacientiem bez hemofilijas. VIII faktora līmeņa paaugstināšanās pēc ievadīšanas, it īpaši pacientiem ar esošiem kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem, var veicināt asinsvadu nosprostošanās un miokarda infarkta risku vismaz tādā pašā līmenī kā pacientiem bez hemofilijas. Tāpēc pacientiem ir jāizvērtē un jāuzrauga sirds riska faktori.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, bakterēmija un katetra vietas tromboze.

Dokumentācija

Ļoti ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par Helixate NexGen mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Helixate NexGen.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ņemot vērā reto A hemofilijas sastopamību sievietēm, dati par Helixate NexGen lietošanu grūtniecības un zīdīšanas periodā nav pieejami. Tādēļ Helixate NexGen grūtniecības un zīdīšanas periodā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Helixate NexGen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Lietojot rekombinantā VIII faktora produktus, var novērot paaugstinātas jutības vai alerģiskās reakcijas (kas var izpausties ar angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un dzelšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļiem, pietvīkumu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, galvassāpēm, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). It īpaši ar ādu saistītas reakcijas var attīstīties bieži, tomēr to progresēšana līdz smagai anafilaksei (tai skaitā šokam) notiek reti. Pacientiem ar A hemofiliju var izveidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret VIII faktoru. Šādu antivielu veidošanās var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos tiek rekomendēts sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk sniegtā tabula ir saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un izvēlētā termina līmenis).

Biežuma iedalījums ir sekojošais: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti / nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PUP un MTP)*		Inhibitoru veidošanās pret VIII faktoru (ziņots PTP klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos)*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija infūzijas vietā		Ar infūziju saistīta febrila reakcija (pireksija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Ar ādu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas (nieze, nātrene un izsitumi)		Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiska reakcija, slikta dūša, asinsspiediena pārmaiņas un reibonis)	
Nervu sistēmas traucējumi					Disgeizija

PUP = iepriekš neārstēti pacienti

PTP = iepriekš ārstēti pacienti

MTP = minimāli ārstētie pacienti

* skatīt turpmāko apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhibitoru veidošanās

Ir bijuši ziņojumi par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem (*previously untreated patients* - PUP) un iepriekš ārstētiem pacientiem (*previously treated patients* - PTP) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pētījumu laikā Helixate NexGen tika nozīmēts 37 iepriekš neārstētu slimnieku (*previously untreated patients* - PUP) un 23 pediatriķu slimnieku ar reziduālo FVIII:C < 2 SV/dl, kuru iepriekšējā ārstēšana ir bijusi minimāla (*minimally treated pediatric patients* - MTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums ir bijis 4 dienas vai mazāk) asiņošanas gadījumu ārstēšanai. Pieciem PUP pacientiem no 37 (14%) un 4 MTP no 23 (17%) pacientiem, kuriem tika dots Helixate NexGen, 20 ārstēšanas dienu laikā izveidojās inhibitori: kopumā 9 pacientiem no 60 (15%) izveidojās inhibitori. Vienam pacientam novērošana nebija iespējama un vienam pacientam novērošanas laikā pēc pētījuma izveidojās zema titra inhibitoru daudzums.

Vienā novērošanas pētījumā inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju konstatēja 64/183 (37,7%) pacientiem, kuri lietoja Helixate NexGen (novērošanas laiks bija līdz 75 ārstēšanas dienām).

Pētījumu laikā, kuros piedalījās 73 iepriekš ārstēti pacienti (*previously treated patients* - PTP, kuru iepriekšējās ārstēšanas ilgums tika norādīts kā 100 dienas un vairāk), kas tika novēroti jau četrus gadus, jaunizveidojušies inhibitori tiem netika atrasti.

Plašos pēcreģistrācijas novērošanas pētījumos ar Helixate NexGen, kurā piedalījās vairāk par 1 000 pacientiem, tika konstatēts, ka: mazāk par 0,2% PTP izveidojās jauni inhibitori.

Pediatriskā populācija

Izņemot inhibitoru veidošanos, bērniem paredzamais blakusparādību biežums, veids un smagums neatšķiras no citām populāciju grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02B D02.

Darbības mehānisms

VIII faktora / fon Villebranda faktora (fVF) kompleksu veido divi proteīni (VIII faktors un fVF) ar atšķirīgām fizioloģiskajām funkcijām. Ja A hemofilijas pacientam ievada VIII faktoru, tad tas asinsritē saistās ar fVF. Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors, attiecībā uz aktivēto IX faktoru, un paātrina X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārveido protrombīnu par trombīnu. Tā ietekmē fibrinogēns pārvešas par fibrīnu un var sekot asins recekļa veidošanās. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts asins koagulācijas traucējums, kas rodas samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ. Tas izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var rasties gan spontāni, gan ķirurģiskas iejaukšanās vai nelaimes gadījumu rezultātā. Ar aizstājterapijas

palīdzību tiek paaugstināts VIII faktora līmenis plazmā, kas dod iespēju uz laiku koriģēt VIII faktora nepietiekamību un, līdz ar to, arī asiņošanas tendenci.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) mērīšana ir vispārpieņemta VIII faktora bioloģiskās aktivitātes noteikšanas metode *in vitro*. Pie visa veida asiņošanas aPTT ir palielināts. Pēc Helixate NexGen lietošanas, aPTT normalizēšanās pakāpe un ilgums ir līdzīgs tam, kāds tiek panākts, lietojot no plazmas izolētu VIII faktoru.

Nepārtraukta infūzija

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem A hemofilijas pacientiem, kuriem tika veikta plaša operācija, konstatēja, ka Helixate NexGen var izmantot nepārtrauktas infūzijas veidā operācijas gadījumā (pirms operācijas, operācijas laikā un pēc operācijas). Šajā pētījumā, lai novērstu tromboflebīta attīstību infūzijas vietā, tika lietots heparīns, tāpat kā citu ilgstošu intravenozu infūziju gadījumos.

Paaugstināta jutība

Pētījumu laikā, nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgs antivielu daudzums pret preparātā nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm). Tomēr, atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, preparātā nelielā daudzumā (zīmes) esošajiem peles un kāmjā proteīniem (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Imūnās tolerances indukcija (ITI)

A hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies inhibitori pret VIII faktoru, tika apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju. 40 pacientiem tika veikta retrospektīva analīze, bet 39 pacienti tika iekļauti prospektīvā, pētnieka ierosinātā klīniskā pētījumā. Dati liecina, ka imūnās tolerances indukcijai tika izmantots Helixate NexGen. Pacientiem kuriem tika sasniegta imūnā tolerance, atkal varēja izmantot Helixate NexGen asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai, un pacienti varēja turpināt profilaktisko terapiju uzturošās terapijas veidā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Līdz šim ārstētiem pacientiem, visu reģistrēto VIII faktora atjaunošanās datu *in vivo* izvērtēšana uzrādīja caurmēra pieaugumu par 2% uz Helixate NexGen, kas attiecināta uz ķermeņa svara kilogramu. Šis rezultāts ir līdzīgs datiem, kas tiek uzrādīti pētījumos, kuros lietoja no cilvēka plazmas izdalītu VIII faktoru.

Sadalījums un eliminācija

Pēc Helixate NexGen lietošanas VIII faktora aktivitāte mazinās, tam noārdoties divfāzu eksponenciālas līknes veidā ar aptuveni 15 stundu ilgu vidējo pēdējās fāzes eliminācijas pusperiodu. Par cik no plazmas izdalīta VIII faktora vidējais pēdējās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas, abi šie rādītāji ir līdzīgi. Citi Helixate NexGen farmakokinētiskie parametri bolus infūzijām ir: vidējais saglabāšanās laiks [VSL (0 – 48)]: apm. 22 stundas, klīrenss: apm. 160 ml/stundā. Vidējais pamata klīrenss 14 pacientiem pēc lielas ķirurģiskas operācijas ilgstošas infūzijas gadījumā ir 188 ml/h, kas atbilst 3,0 ml/kg/h (robežās 1,6-4,6 ml/kg/h).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Veicot Helixate NexGen pārbaudes ar laboratorijas dzīvniekiem (peles, žurkas, truši un suņi), pat devas, kas vairākkārtīgi pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (attiecinātas pret ķermeņa svaru), neuzrādīja jebkādas akūtas vai subakūtas toksiskus efektus.

Sakarā ar visu sugu zīdītājdzīvnieku imūnās sistēmas reakciju pret svešām olbaltumvielām nav veiktas speciālas pārbaudes, tādas kā reproduktīvās toksicitātes, hroniskās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumi, ar octocog alfa atkārtotām devām.

Nav veiktas Helixate NexGen mutagēnā potenciāla pārbaudes, jo veicot pētījumus, gan *in vitro*, gan *in vivo*, ar preparātu, kas ir Helixate NexGen priekštecis, mutagēnais potenciāls nav konstatēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīds

Histidīns

Polisorbāts 80

Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

Nepieciešams lietot tikai iepakojumā ietilpstošos infūzijas komplektus, jo sakarā ar cilvēka rekombinantā VIII koagulācijas faktora adsorbciju uz dažu infūzijas sistēmu iekšējās virsmas, terapija var būt neefektīva.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc sagatavošanas zāles no mikrobioloģiskā viedokļa jāizmanto nekavējoties.

Ja tās netiek izmantotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

In vitro pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas pēc atšķaidīšanas 30°C temperatūrā nepārtrauktai infūzijai paredzētajos PVH maisos. *In vitro* pētījumos vielas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 3 stundas pēc sagatavošanas.

Pēc sagatavošanas neatdzesēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Vispārējā 30 mēnešu uzglabāšanas perioda laikā ierobežotu laika periodu, kas nav ilgāks par 12 mēnešiem, zāles ārējā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Katrs Helixate NexGen iepakojums satur:

- vienu flakonu ar pulveri (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva halogēnbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- vienu flakonu ar šķīdinātāju (1. klases dzidra stikla 10 ml flakons ar pelēku lateksu nesaturošu jaukta sastāva hlorbutilkaučuka aizbāzni un alumīnija vāciņu)
- papildus iepakojumu ar:
 - 1 filtrējošo pārvades palīgierīci 20/20
 - 1 vēnas punkcijas komplektu
 - 1 vienreizējas lietošanas šļirci (5 ml)
 - 2 spirtā samitrinātus, vienreizējas lietošanas tamponus

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizēti norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir aprakstīti lietošanas instrukcijā, kas tiek pievienota Helixate NexGen.

Helixate NexGen pulveris jāsagatavo vienīgi ar iesaiņojumā ietilpstošo šķīdinātāju (5,0 ml ūdens injekcijām), izmantojot iesaiņojumā ietilpstošo Mix2Vial sterilo filtrējošo pārvades palīgierīci. Infūzijai zāles jāsagatavo aseptiskos apstākļos. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet šo komponentu.

Lēnām veiciet ar flakonu rotējošas kustības, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet Helixate NexGen, ja pamanāt redzamas vielas daļiņas vai duļķainuma pazīmes.

Pēc sagatavošanas šķīdums caur Mix2Vial filtrējošo pārvades palīgierīci tiek ievilkts sterilā vienreizējās lietošanas šļircē (abas ir pievienotas iesaiņojumam). Helixate NexGen jāsagatavo un jāievada ar komponentiem, kas iekļauti katrā iepakojumā.

Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/005

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 04. augusts 2000.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 06. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Helixate NexGen 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 250 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 100 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Helixate NexGen 250

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Helixate NexGen 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

250 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 100 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR 2,5 ML ŪDENS INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Helixate NexGen šķīdināšanai, skatīt lietošanas instrukciju. Izlietot visu tilpumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 500 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 200 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Helixate NexGen 500

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Helixate NexGen 500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

500 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 200 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR 2,5 ML ŪDENS INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Helixate NexGen šķīdināšanai, skatīt lietošanas instrukciju. Izlietot visu tilpumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1000 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Helixate NexGen 1000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Helixate NexGen 1000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1000 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR 2,5 ML ŪDENS INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Helixate NexGen šķīdināšanai, skatīt lietošanas instrukciju. Izlietot visu tilpumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 2000 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons ar 5,0 ml ūdens injekcijām.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Helixate NexGen 2000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Helixate NexGen 2000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2000 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 400 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR 5,0 ML ŪDENS INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Helixate NexGen šķīdināšanai, skatīt lietošanas instrukciju. Izlietot visu tilpumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5,0 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 3000 SV oktokoga alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 600 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons ar 5,0 ml ūdens injekcijām.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

Der.līdz (12 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā):.....

Nelietot pēc šī datuma.

Var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C līdz 12 mēnešiem derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma. Atzīmējiet jauno derīguma termiņu uz ārējā iesaiņojuma. Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto 3 stundu laikā. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/00/144/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Helixate NexGen 3000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR PULVERI INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Helixate NexGen 3000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Rekombinantais VIII koagulācijas faktors (octocog alfa)

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

3000 SV octocog alfa (pēc šķīduma sagatavošanas 600 SV/ml).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR 5,0 ML ŪDENS INJEKCIJĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN, JA NEPIECIEŠAMS, IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Helixate NexGen šķīdināšanai, skatīt lietošanas instrukciju. Izlietot visu tilpumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5,0 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Helixate NexGen 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai octocog alfa Rekombinantais VIII koagulācijas faktors

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Helixate NexGen 250 SV un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 250 SV lietošanas
3. Kā lietot Helixate NexGen 250 SV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 250 SV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Helixate NexGen 250 SV un kādam nolūkam tās lieto

Helixate NexGen 250 SV satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru (oktokogs alfa).

Helixate NexGen lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Flakons satur sausu, baltu līdz viegli iedzeltenu pulveri vai drupanu vielu, kā arī ūdeni injekcijām, kas jālieto, lai tajā šķīdinātu flakona saturu.

Flakons ar pulveri satur 250 SV (starptautiskās vienības) oktokoga alfa. Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 100 SV/ml oktokoga alfa.

2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 250 SV lietošanas

Nelietojiet Helixate NexGen 250 SV šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. sadaļā un 2. sadaļas beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Ja Jūs par to neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Helixate NexGen 250 SV lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Helixate NexGen 250 SV, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums rodas spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis, slikta dūša vai vārguma sajūta vai ievērojot, ka pieceloties Jums sāk reibt galva, var gadīties, ka Jums sākas pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

(saukta par anafilaktisko reakciju) pret šīm zālēm. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc preparāta lietošana** un jākonsultējas ar ārstu;

- Jūsu ārsts var veikt testus lai pārliecinātos par to, ka Jūsu pašreizējā šo zāļu deva nodrošina pietiekamu VIII faktora līmeni;
- ja Jūs lietojat parasto šo zāļu devu, bet netiek panākta asiņošanas apturēšana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Iespējams Jums izveidojušies VIII faktora inhibitori un, lai pārliecinātos par to, Jūsu ārsts var veikt testus. VIII faktora inhibitori ir antivielas, kas veidojas asinīs un bloķē VIII faktoru, kuru Jūs lietojat un padara to mazāk efektīvu asiņošanas profilaksei un novēršanai;
- ja Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori un Jūs nomainiet VIII faktoru saturošos preparātus, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti.
- Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.
- Ja Helixate NexGen ievadīšanai jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ārstam jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Citas zāles un Helixate NexGen 250 SV

Nav zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, bet, neskatoties uz to, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Dati par fertilitāti vai Helixate NexGen 250 SV lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pieejami. Tādēļ, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

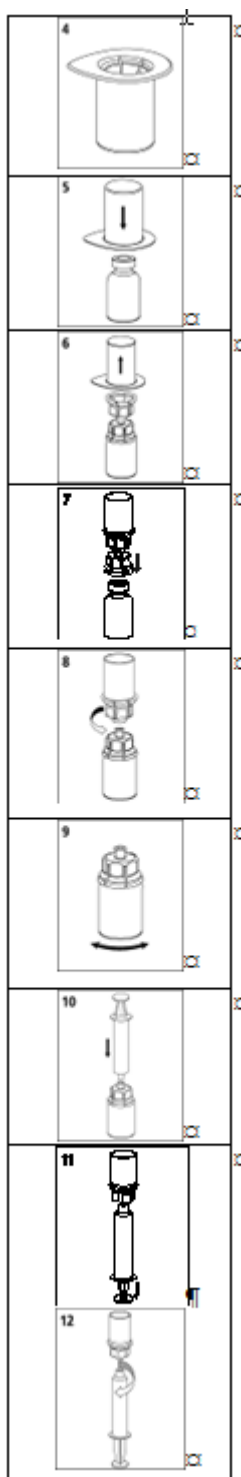
Helixate NexGen 250 SV satur nātriju

Medicīniskais produkts satur mazāk par 23 mg nātrija katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Helixate NexGen 250 SV

- Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir paredzēts vienīgi intravenozai lietošanai un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.
- Šķīduma sagatavošanas un ievadīšanas laikā Jums jāievēro aseptikas pasākumi (tīrību un aizsardzību pret mikrobiem). Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošās medicīniskās ierīces. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.
- Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

- Šīs zāles **nedrīkst** sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet turpmāk tekstā esošajai instrukcijai:



1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
2. Turot rokās, sasildiet abus neatvērtos flakonus līdz ķermeņa temperatūrai (nepārsniedzot 37°C).
3. Nodrošiniet, lai preparāta un šķīdinātāja alumīnija vāciņi ir noņemti un aizbāžņi apstrādāti ar antiseptisku šķīdumu un nožuvuši, pirms tiek atvērts Mix2Vial iepakojums.
4. Atveriet Mix2Vial iepakojumu, noplēšot vāciņu. **Neizņemiet** Mix2Vial no blistera iepakojuma!
5. Novietojiet flakonu ar šķīdinātāju uz līdzenas, tīras virsmas un turiet flakonu cieši. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blistera iepakojumu un spiediet spaili, kas atrodas zilās krāsas adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar šķīdinātāju aizbāžnim.
6. Rūpīgi noņemiet blistera iepakojumu no Mix2Vial komplekta, turot to aiz malas un velkot **vertikāli** uz augšu. Pārliecinieties, ka pavelkat nost tikai blistera iepakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.
7. Novietojiet flakonu ar preparātu uz līdzenas un stabilas virsmas. Apgrieziet flakonu ar šķīdinātāju kopā ar piestiprināto Mix2Vial komplektu un spiediet spaili, kas atrodas caurspīdīgā adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar preparātu aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūds flakonā ar preparātu.
8. Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplekta zāļu pusi un ar otru roku satveriet šķīdinātāja pusi, un uzmanīgi atskrūvējiet komplektu, lai tas sadalās divās daļās. Izmetiet flakonu ar šķīdinātāju, kam pievienots zils Mix2Vial adapteris.
9. Uzmanīgi pagroziet flakonu ar preparātu, kam pievienots caurspīdīgais adapteris, kamēr viela pilnībā izšķīst. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains.
10. Ievelciet gaisu tukšā, sterilā šļircē. Flakonam ar preparātu atrodoties stāvus stāvoklī, pievienojiet šļirci Mix2Vial Luer Lock savienojumam. Injicējiet gaisu flakonā ar preparātu.
11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet visu savienoto sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēnām velkot virzuli.
12. Kad šķīdums ievilkts šļircē, cieši turiet šļirces cilindru (šļirces virzulis joprojām ir uz leju) un atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss.
13. Uzlieciet žņaugu.
14. Izvēlieties injekcijas vietu un dezinficējiet to.
15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.
16. Ļaujiet asinīm ieplūst atpakaļ venopunkcijas komplekta atvērtajā galā un tad pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Neļaujiet asinīm iekļūt šļircē.
17. Noņemiet žņaugu.
18. Ievadiet šķīdumu intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, pamatojoties uz pacienta panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml/min.
19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, lietojiet jaunu šļirci ar produktu, kas sagatavots ievadīšanai pēc iepriekš aprakstītās metodikas.

20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju.

Asiņošanas ārstēšana

Ārstēšanai nepieciešamais Helixate NexGen 250 SV daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā Jūsu svars, hemofilijas smaguma pakāpe, asiņošanas vieta un nopietnība, no tā, vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums, kā arī nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Jūsu ārsts aprēķinās šo zāļu devu un tā lietošanas biežumu, lai sasniegtu nepieciešamo VIII faktora aktivitātes līmeni asinīs.

Viņam/viņai ievadāmais šo zāļu daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpielāgo Jūsu vajadzībām. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešami lielāki daudzumi, nekā aprēķināts, īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Helixate NexGen, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāievada reizi 2 līdz 3 dienās. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Ja asiņošanu nav iespējams apturēt

Ja neizdodas sasniegt prognozējamo VIII faktora aktivitātes līmeni plazmā, vai, ja lietojot acīmredzami pietiekamu devu, neizdodas novērst asiņošanu, iespējams, Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori. Tas jāpārbauda pieredzējušam ārstam.

Ja Jums liekas ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku šo zāļu daudzumu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu papildu preparātu nozīmēšanu, kā VIIa faktora koncentrāts vai (aktivēts) protrombīna kompleksa koncentrāts.

Šāda ārstēšana ir jāvada ārstiem ar pieredzi A hemofilijas pacientu aprūpē. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanos šādos gadījumos.

Nepalīdiniet savu šo zāļu devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ievadīšanas ātrums

Šīs zāles ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti aizstājterapija ar Helixate NexGen ir ārstēšana, kas ilgst visu mūžu.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 250 SV vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII reces faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 250 SV vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Helixate NexGen 250 SV

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot preparātu ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vēlaties pārtraukt lietot Helixate NexGen 250 SV

Nepārtrauciet Helixate NexGen lietošanu pirms konsultēties ar savu ārstu.

Dokumentēšana

Ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **paaugstinātas jutības reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (reti sastopama blakusparādība).

Ja sākas alerģiska vai anafilaktiska reakcija, injekcija/infūzija **jāpārtrauc nekavējoties. Lūdzu, nekavējoties konsultēties ar savu ārstu.**

Iespējamo blakusparādību apkopojums:**Ļoti bieži:**

var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš neārstētiem pacientiem

Bieži:

var skart līdz 1 no 10 lietotājiem:

- izsitumi/niezoši izsitumi;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums).

Retāk:

var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš ārstētiem pacientiem

Reti:

var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem:

- paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija (kas var izpausties ar nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, angioneirotisko tūsku, drebuļiem, pietvīkumu, galvassāpēm, letarģiju, sēkšanu vai elpošanas grūtībām, nemieru, tahikardiju, tirpšanu vai anafilaktisko šoku, piemēram, spiedošu sajūtu krūškurvī/vispārēju sajūtu, ka esat nevesels, reiboni un sliktu dūšu, kā arī nedaudz pazeminātu asinsspiedienu, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku);
- drudzis.

Nav zināms:

biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- disgeizija

Ja injekcijas/infūzijas laikā Jūs novērojat jebkuru no sekojošajiem simptomiem:

- spiedoša sajūta krūškurvī/vispārēja sajūta, ka esat nevesels
- reibonis
- mērena hipotensija (nedaudz pazemināts asinsspiediens, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku)
- slikta dūša

tas var būt agrīns brīdinājums par paaugstinātu jutību un anafilaktiskām reakcijām.

Ja parādās alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, preparāta injekcija/infūzija **nekavējoties jāpārtrauc. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Antivielas (inhibitori)

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama kā A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Ārsts var nozīmēt testus, lai uzraudzītu inhibitoru veidošanos.

Klīnisko pētījumu laikā nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgi antivielu daudzumi pret preparātā esošajiem nelielā daudzumā (zīmēm) peles un kāmjā proteīniem. Atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 250 SV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma, šīs zāles var uzglabāt ārējā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā šo zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavoto šķīdumu jāizlieto 3 stundu laikā. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Helixate NexGen 250 SV satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa), kas ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Citas sastāvdaļas ir glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80 un saharoze (*skatīt 2. sadaļas beigās*).

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām, sterils.

Helixate NexGen 250 SV ārējais izskats un iepakojums

Helixate NexGen ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Sagatavošanai un lietošanai domātās medicīniskās palīgierīces tiek pievienotas katram Helixate NexGen 250 SV iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Vācija

Ražotājs

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Helixate NexGen 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai octocog alfa Rekombinantais VIII koagulācijas faktors

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Helixate NexGen 500 SV un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 500 SV lietošanas
3. Kā lietot Helixate NexGen 500 SV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 500 SV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Helixate NexGen 500 SV un kādam nolūkam tās lieto

Helixate NexGen 500 SV satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru (oktokogs alfa).

Helixate NexGen lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Flakons satur sausu, baltu līdz viegli iedzeltenu pulveri vai drupanu vielu, kā arī ūdeni injekcijām, kas jālieto, lai tajā šķīdinātu flakona saturu.

Flakons ar pulveri satur 500 SV (starptautiskās vienības) oktokoga alfa. Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 200 SV/ml oktokoga alfa.

2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 500 SV lietošanas

Nelietojiet Helixate NexGen 500 SV šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. sadaļā un 2. sadaļas beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Ja Jūs par to neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Helixate NexGen 500 SV lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Helixate NexGen 500 SV, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums rodas spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis, slikta dūša vai vārguma sajūta vai ievērojot, ka pieceļoties Jums sāk reibt galva, var gadīties, ka Jums sākas pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

(saukta par anafilaktisko reakciju) pret šīm zālēm. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc preparāta lietošana** un jākonsultējas ar ārstu;

- Jūsu ārsts var veikt testus lai pārlicinātos par to, ka Jūsu pašreizējā šo zāļu deva nodrošina pietiekamu VIII faktora līmeni;
- ja Jūs lietojat parasto šo zāļu devu, bet netiek panākta asiņošanas apturēšana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Iespējams Jums izveidojušies VIII faktora inhibitori un, lai pārlicinātos par to, Jūsu ārsts var veikt testus. VIII faktora inhibitori ir antivielas, kas veidojas asinīs un bloķē VIII faktoru, kuru Jūs lietojat un padara to mazāk efektīvu asiņošanas profilaksei un novēršanai;
- ja Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori un Jūs nomainiet VIII faktoru saturošos preparātus, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti.
- Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.
- Ja Helixate NexGen ievadīšanai jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ārstam jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Citas zāles un Helixate NexGen 500 SV

Nav zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, bet, neskatoties uz to, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Dati par fertilitāti vai Helixate NexGen 500 SV lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pieejami. Tādēļ, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

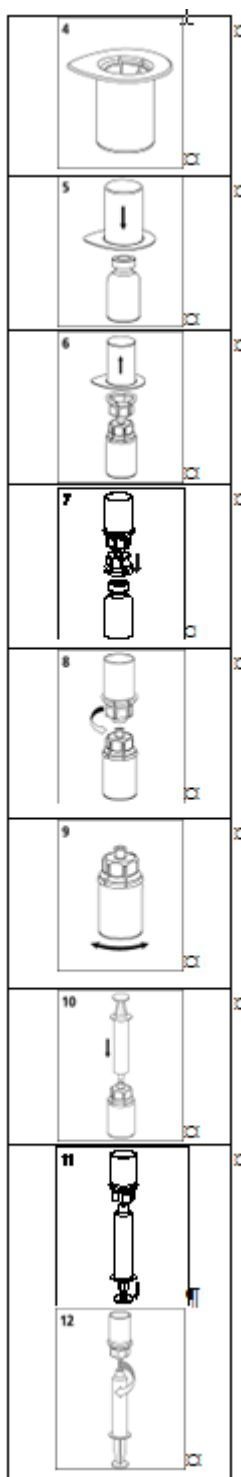
Helixate NexGen 500 SV satur nātriju

Medicīniskais produkts satur mazāk par 23 mg nātrija katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Helixate NexGen 500 SV

- Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir paredzēts vienīgi intravenozai lietošanai un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.
- Šķīduma sagatavošanas un ievadīšanas laikā Jums jāievēro aseptikas pasākumi (tīrību un aizsardzību pret mikrobiem). Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošās medicīniskās ierīces. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.
- Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

- Šīs zāles **nedrīkst** sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet turpmāk tekstā esošajai instrukcijai:



1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
2. Turot rokās, sasildiet abus neatvērtos flakonus līdz ķermeņa temperatūrai (nepārsniedzot 37°C).
3. Nodrošiniet, lai preparāta un šķīdinātāja alumīnija vāciņi ir noņemti un aizbāžņi apstrādāti ar antiseptisku šķīdumu un nožuvuši, pirms tiek atvērts Mix2Vial iepakojums.
4. Atveriet Mix2Vial iepakojumu, noplēšot vāciņu. **Neizņemiet** Mix2Vial no blistera iepakojuma!
5. Novietojiet flakonu ar šķīdinātāju uz līdzenas, tīras virsmas un turiet flakonu cieši. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blistera iepakojumu un spiediet spaili, kas atrodas zilās krāsas adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar šķīdinātāju aizbāžnim.
6. Rūpīgi noņemiet blistera iepakojumu no Mix2Vial komplekta, turot to aiz malas un velkot **vertikāli** uz augšu. Pārliecinieties, ka pavelkat nost tikai blistera iepakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.
7. Novietojiet flakonu ar preparātu uz līdzenas un stabilas virsmas. Apgriežiet flakonu ar šķīdinātāju kopā ar piestiprināto Mix2Vial komplektu un spiediet spaili, kas atrodas caurspīdīgā adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar preparātu aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūds flakonā ar preparātu.
8. Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplekta zāļu pusi un ar otru roku satveriet šķīdinātāja pusi, un uzmanīgi atskrūvējiet komplektu, lai tas sadalās divās daļās. Izmetiet flakonu ar šķīdinātāju, kam pievienots zils Mix2Vial adapteris.
9. Uzmanīgi pagroziet flakonu ar preparātu, kam pievienots caurspīdīgais adapteris, kamēr viela pilnībā izšķīst. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains.
10. Ievelciet gaisu tukšā, sterilā šļircē. Flakonam ar preparātu atrodoties stāvus stāvoklī, pievienojiet šļirci Mix2Vial Luer Lock savienojumam. Injicējiet gaisu flakonā ar preparātu.
11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgriežiet visu savienoto sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēnām velkot virzuli.
12. Kad šķīdums ievilkts šļircē, cieši turiet šļirces cilindru (šļirces virzulis joprojām ir uz leju) un atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss.
13. Uzlieciet žņaugu.
14. Izvēlieties injekcijas vietu un dezinficējiet to.
15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.
16. Ļaujiet asinīm ieplūst atpakaļ venopunkcijas komplekta atvērtajā galā un tad pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Neļaujiet asinīm iekļūt šļircē.
17. Noņemiet žņaugu.
18. Ievadiet šķīdumu intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, pamatojoties uz pacienta panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml/min.
19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, lietojiet jaunu šļirci ar produktu, kas sagatavots ievadīšanai pēc iepriekš aprakstītās metodikas.

20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju.

Asiņošanas ārstēšana

Ārstēšanai nepieciešamais Helixate NexGen 500 SV daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā Jūsu svars, hemofilijas smaguma pakāpe, asiņošanas vieta un nopietnība, no tā, vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums, kā arī nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Jūsu ārsts aprēķinās šo zāļu devu un tā lietošanas biežumu, lai sasniegtu nepieciešamo VIII faktora aktivitātes līmeni asinīs.

Viņam/ai ievadāmais šo zāļu daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpielāgo Jūsu vajadzībām. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešami lielāki daudzumi, nekā aprēķināts, īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Helixate NexGen, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāievada reizi 2 līdz 3 dienās. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Ja asiņošanu nav iespējams apturēt

Ja neizdodas sasniegt prognozējamo VIII faktora aktivitātes līmeni plazmā, vai, ja lietojot acīmredzami pietiekamu devu, neizdodas novērst asiņošanu, iespējams, Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori. Tas jāpārbauda pieredzējušam ārstam.

Ja Jums liekas ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku šo zāļu daudzumu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu papildu preparātu nozīmēšanu, kā VIIa faktora koncentrāts vai (aktivēts) protrombīna kompleksa koncentrāts.

Šāda ārstēšana ir jāvada ārstiem ar pieredzi A hemofilijas pacientu aprūpē. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanos šādos gadījumos.

Nepalieliniet savu šo zāļu devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ievadīšanas ātrums

Šīs zāles ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti aizstājterapija ar Helixate NexGen ir ārstēšana, kas ilgst visu mūžu.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 500 SV vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII reces faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 500 SV vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Helixate NexGen 500 SV

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot preparātu ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vēlaties pārtraukt lietot Helixate NexGen 500 SV

Nepārtrauciet Helixate NexGen lietošanu pirms konsultēties ar savu ārstu.

Dokumentēšana

Ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **paaugstinātas jutības reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (reti sastopama blakusparādība).

Ja sākas alerģiska vai anafilaktiska reakcija, injekcija/infūzija **jāpārtrauc nekavējoties. Lūdzu, nekavējoties konsultēties ar savu ārstu.**

Iespējamo blakusparādību apkopojums:

Ļoti bieži:

var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš neārstētiem pacientiem

Bieži:

var skart līdz 1 no 10 lietotājiem:

- izsitumi/niezoši izsitumi;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums).

Retāk:

var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš ārstētiem pacientiem

Reti:

var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem:

- paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija (kas var izpausties ar nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, angioneirotisko tūsku, drebuļiem, pietvīkumu, galvassāpēm, letarģiju, sēkšanu vai elpošanas grūtībām, nemieru, tahikardiju, tirpšanu vai anafilaktisko šoku, piemēram, spiedošu sajūtu krūškurvī/vispārēju sajūtu, ka esat nevesels, reiboni un sliktu dūšu, kā arī nedaudz pazeminātu asinsspiedienu, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku);
- drudzis.

Nav zināms:

biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- disgeizija

Ja injekcijas/infūzijas laikā Jūs novērojat jebkuru no sekojošajiem simptomiem:

- spiedoša sajūta krūškurvī/vispārēja sajūta, ka esat nevesels
- reibonis
- mērena hipotensija (nedaudz pazemināts asinsspiediens, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku)
- slikta dūša

tas var būt agrīns brīdinājums par paaugstinātu jutību un anafilaktiskām reakcijām.

Ja parādās alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, preparāta injekcija/infūzija **nekavējoties jāpārtrauc. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Antivielas (inhibitori)

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama kā A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Ārsts var nozīmēt testus, lai uzraudzītu inhibitoru veidošanos.

Klīnisko pētījumu laikā nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgi antivielu daudzumi pret preparātā esošajiem nelielā daudzumā (zīmēm) peles un kāmjā proteīniem. Atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 500 SV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma, šīs zāles var uzglabāt ārējā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā šo zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavoto šķīdumu jāizlieto 3 stundu laikā. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Helixate NexGen 500 SV satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa), kas ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Citas sastāvdaļas ir glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80 un saharoze (*skatīt 2. sadaļas beigās*).

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām, sterils.

Helixate NexGen 500 SV ārējais izskats un iepakojums

Helixate NexGen ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Sagatavošanai un lietošanai domātās medicīniskās palīgierīces tiek pievienotas katram Helixate NexGen 500 SV iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Vācija

Ražotājs

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Helixate NexGen 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai octocog alfa Rekombinantais VIII koagulācijas faktors

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Helixate NexGen 1000 SV un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 1000 SV lietošanas
3. Kā lietot Helixate NexGen 1000 SV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 1000 SV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Helixate NexGen 1000 SV un kādam nolūkam tās lieto

Helixate NexGen 1000 SV satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru (oktokogs alfa).

Helixate NexGen lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Flakons satur sausu, baltu līdz viegli iedzeltenu pulveri vai drupanu vielu, kā arī ūdeni injekcijām, kas jālieto, lai tajā šķīdinātu flakona saturu.

Flakons ar pulveri satur 1000 SV (starptautiskās vienības) oktokoga alfa. Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 400 SV/ml oktokoga alfa.

2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 1000 SV lietošanas

Nelietojiet Helixate NexGen 1000 SV šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. sadaļā un 2. sadaļas beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Ja Jūs par to neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Helixate NexGen 1000 SV lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Helixate NexGen 1000 SV, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums rodas spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis, slikta dūša vai vārguma sajūta vai ievērojot, ka pieceloties Jums sāk reibt galva, var gadīties, ka Jums sākas pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

(saukta par anafilaktisko reakciju) pret šīm zālēm. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc preparāta lietošana** un jākonsultējas ar ārstu;

- Jūsu ārsts var veikt testus lai pārlicinātos par to, ka Jūsu pašreizējā šo zāļu deva nodrošina pietiekamu VIII faktora līmeni;
- ja Jūs lietojat parasto šo zāļu devu, bet netiek panākta asiņošanas apturēšana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Iespējams Jums izveidojušies VIII faktora inhibitori un, lai pārlicinātos par to, Jūsu ārsts var veikt testus. VIII faktora inhibitori ir antivielas, kas veidojas asinīs un bloķē VIII faktoru, kuru Jūs lietojat un padara to mazāk efektīvu asiņošanas profilaksei un novēršanai;
- ja Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori un Jūs nomainiet VIII faktoru saturošos preparātus, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti.
- Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.
- Ja Helixate NexGen ievadīšanai jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ārstam jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Citas zāles un Helixate NexGen 1000 SV

Nav zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, bet, neskatoties uz to, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Dati par fertilitāti vai Helixate NexGen 1000 SV lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pieejami. Tādēļ, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

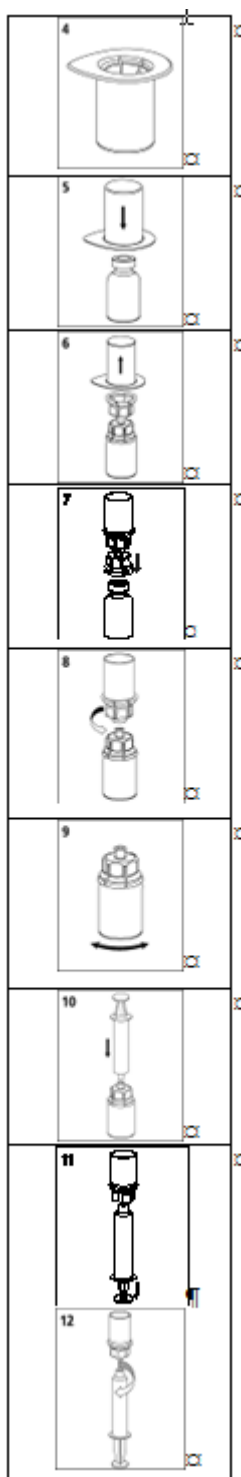
Helixate NexGen 1000 SV satur nātriju

Medicīniskais produkts satur mazāk par 23 mg nātrija katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Helixate NexGen 1000 SV

- Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir paredzēts vienīgi intravenozai lietošanai un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.
- Šķīduma sagatavošanas un ievadīšanas laikā Jums jāievēro aseptikas pasākumi (tīrību un aizsardzību pret mikrobiem). Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošās medicīniskās ierīces. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.
- Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

- Šīs zāles **nedrīkst** sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet turpmāk tekstā esošajai instrukcijai:



1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
2. Turot rokās, sasildiet abus neatvērtos flakonus līdz ķermeņa temperatūrai (nepārsniedzot 37°C).
3. Nodrošiniet, lai preparāta un šķīdinātāja alumīnija vāciņi ir noņemti un aizbāžņi apstrādāti ar antiseptisku šķīdumu un nožuvuši, pirms tiek atvērts Mix2Vial iepakojums.
4. Atveriet Mix2Vial iepakojumu, noplēšot vāciņu. **Neizņemiet** Mix2Vial no blistera iepakojuma!
5. Novietojiet flakonu ar šķīdinātāju uz līdzenas, tīras virsmas un turiet flakonu cieši. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blistera iepakojumu un spiediet spaili, kas atrodas zilās krāsas adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar šķīdinātāju aizbāžnim.
6. Rūpīgi noņemiet blistera iepakojumu no Mix2Vial komplekta, turot to aiz malas un velkot **vertikāli** uz augšu. Pārliecinieties, ka pavelkat nost tikai blistera iepakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.
7. Novietojiet flakonu ar preparātu uz līdzenas un stabilas virsmas. Apgrieziet flakonu ar šķīdinātāju kopā ar piestiprināto Mix2Vial komplektu un spiediet spaili, kas atrodas caurspīdīgā adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar preparātu aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūds flakonā ar preparātu.
8. Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplekta zāļu pusi un ar otru roku satveriet šķīdinātāja pusi, un uzmanīgi atskrūvējiet komplektu, lai tas sadalās divās daļās. Izmetiet flakonu ar šķīdinātāju, kam pievienots zilais Mix2Vial adapteris.
9. Uzmanīgi pagroziet flakonu ar preparātu, kam pievienots caurspīdīgais adapteris, kamēr viela pilnībā izšķīst. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains.
10. Ievelciet gaisu tukšā, sterilā šļircē. Flakonam ar preparātu atrodoties stāvus stāvoklī, pievienojiet šļirci Mix2Vial Luer Lock savienojumam. Injicējiet gaisu flakonā ar preparātu.
11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet visu savienoto sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēnām velkot virzuli.
12. Kad šķīdums ievilkts šļircē, cieši turiet šļirces cilindru (šļirces virzulis joprojām ir uz leju) un atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss.
13. Uzlieciet žņaugu.
14. Izvēlieties injekcijas vietu un dezinficējiet to.
15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.
16. Ļaujiet asinīm ieplūst atpakaļ venopunkcijas komplekta atvērtajā galā un tad pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Neļaujiet asinīm iekļūt šļircē.
17. Noņemiet žņaugu.
18. Ievadiet šķīdumu intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, pamatojoties uz pacienta panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml/min.
19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, lietojiet jaunu šļirci ar produktu, kas sagatavots ievadīšanai pēc iepriekš aprakstītās metodikas.

20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju.

Asiņošanas ārstēšana

Ārstēšanai nepieciešamais Helixate NexGen 1000 SV daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā Jūsu svars, hemofilijas smaguma pakāpe, asiņošanas vieta un nopietnība, no tā, vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums, kā arī nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Jūsu ārsts aprēķinās šo zāļu devu un tā lietošanas biežumu, lai sasniegtu nepieciešamo VIII faktora aktivitātes līmeni asinīs.

Viņam/viņai ievadāmais šo zāļu daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpielāgo Jūsu vajadzībām. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešami lielāki daudzumi, nekā aprēķināts, īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Helixate NexGen, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāievada reizi 2 līdz 3 dienās. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Ja asiņošanu nav iespējams apturēt

Ja neizdodas sasniegt prognozējamo VIII faktora aktivitātes līmeni plazmā, vai, ja lietojot acīmredzami pietiekamu devu, neizdodas novērst asiņošanu, iespējams, Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori. Tas jāpārbauda pieredzējušam ārstam.

Ja Jums liekas ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku šo zāļu daudzumu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu papildu preparātu nozīmēšanu, kā VIIa faktora koncentrāts vai (aktivēts) protrombīna kompleksa koncentrāts.

Šāda ārstēšana ir jāvada ārstiem ar pieredzi A hemofilijas pacientu aprūpē. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanos šādos gadījumos.

Nepalīdiniet savu šo zāļu devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ievadīšanas ātrums

Šīs zāles ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti aizstājterapija ar Helixate NexGen ir ārstēšana, kas ilgst visu mūžu.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 1000 SV vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII reces faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 1000 SV vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Helixate NexGen 1000 SV

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot preparātu ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vēlaties pārtraukt lietot Helixate NexGen 1000 SV

Nepārtrauciet Helixate NexGen lietošanu pirms konsultēties ar savu ārstu.

Dokumentēšana

Ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **paaugstinātas jutības reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (reti sastopama blakusparādība).

Ja sākas alerģiska vai anafilaktiska reakcija, injekcija/infūzija **jāpārtrauc nekavējoties. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Iespējamo blakusparādību apkopojums:**Ļoti bieži:**

var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš neārstētiem pacientiem

Bieži:

var skart līdz 1 no 10 lietotājiem:

- izsitumi/niezoši izsitumi;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums).

Retāk:

var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš ārstētiem pacientiem

Reti:

var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem:

- paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija (kas var izpausties ar nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, angioneirotisko tūsku, drebuļiem, pietvīkumu, galvassāpēm, letarģiju, sēkšanu vai elpošanas grūtībām, nemieru, tahikardiju, tirpšanu vai anafilaktisko šoku, piemēram, spiedošu sajūtu krūškurvī/vispārēju sajūtu, ka esat nevesels, reiboni un sliktu dūšu, kā arī nedaudz pazeminātu asinsspiedienu, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku);
- drudzis.

Nav zināms:

biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- disgeizija

Ja injekcijas/infūzijas laikā Jūs novērojat jebkuru no sekojošajiem simptomiem:

- spiedoša sajūta krūškurvī/vispārēja sajūta, ka esat nevesels
- reibonis
- mērena hipotensija (nedaudz pazemināts asinsspiediens, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku)
- slikta dūša

tas var būt agrīns brīdinājums par paaugstinātu jutību un anafilaktiskām reakcijām.

Ja parādās alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, preparāta injekcija/infūzija **nekavējoties jāpārtrauc. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Antivielas (inhibitori)

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama kā A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Ārsts var nozīmēt testus, lai uzraudzītu inhibitoru veidošanos.

Klīnisko pētījumu laikā nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgi antivielu daudzumi pret preparātā esošajiem nelielā daudzumā (zīmēm) peles un kāmjā proteīniem. Atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 1000 SV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma, šīs zāles var uzglabāt ārējā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā šo zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavoto šķīdumu jāizlieto 3 stundu laikā. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Helixate NexGen 1000 SV satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa), kas ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Citas sastāvdaļas ir glicīns, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80 un saharoze (*skatīt 2. sadaļas beigās*).

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām, sterils.

Helixate NexGen 1000 SV ārējais izskats un iepakojums

Helixate NexGen ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Sagatavošanai un lietošanai domātās medicīniskās palīgierīces tiek pievienotas katram Helixate NexGen 1000 SV iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Vācija

Ražotājs

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Helixate NexGen 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai octocog alfa Rekombinantais VIII koagulācijas faktors

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Helixate NexGen 2000 SV un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 2000 SV lietošanas
3. Kā lietot Helixate NexGen 2000 SV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 2000 SV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Helixate NexGen 2000 SV un kādam nolūkam tās lieto

Helixate NexGen 2000 SV satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru (oktokogs alfa).

Helixate NexGen lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Flakons satur sausu, baltu līdz viegli iedzeltenu pulveri vai drupanu vielu, kā arī ūdeni injekcijām, kas jālieto, lai tajā šķīdinātu flakona saturu.

Flakons ar pulveri satur 2000 SV (starptautiskās vienības) oktokoga alfa. Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 400 SV/ml oktokoga alfa.

2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 2000 SV lietošanas

Nelietojiet Helixate NexGen 2000 SV šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. sadaļā un 2. sadaļas beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Ja Jūs par to neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Helixate NexGen 2000 SV lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Helixate NexGen 2000 SV, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums rodas spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis, slikta dūša vai vārguma sajūta vai ievērojot, ka pieceloties Jums sāk reibt galva, var gadīties, ka Jums sākas pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

(saukta par anafilaktisko reakciju) pret šīm zālēm. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc preparāta lietošana** un jākonsultējas ar ārstu;

- Jūsu ārsts var veikt testus lai pārlicinātos par to, ka Jūsu pašreizējā šo zāļu deva nodrošina pietiekamu VIII faktora līmeni;
- ja Jūs lietojat parasto šo zāļu devu, bet netiek panākta asiņošanas apturēšana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Iespējams Jums izveidojušies VIII faktora inhibitori un, lai pārlicinātos par to, Jūsu ārsts var veikt testus. VIII faktora inhibitori ir antivielas, kas veidojas asinīs un bloķē VIII faktoru, kuru Jūs lietojat un padara to mazāk efektīvu asiņošanas profilaksei un novēršanai;
- ja Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori un Jūs nomainiet VIII faktoru saturošos preparātus, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti.
- Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.
- Ja Helixate NexGen ievadīšanai jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ārstam jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Citas zāles un Helixate NexGen 2000 SV

Nav zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, bet, neskatoties uz to, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Dati par fertilitāti vai Helixate NexGen 2000 SV lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pieejami. Tādēļ, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

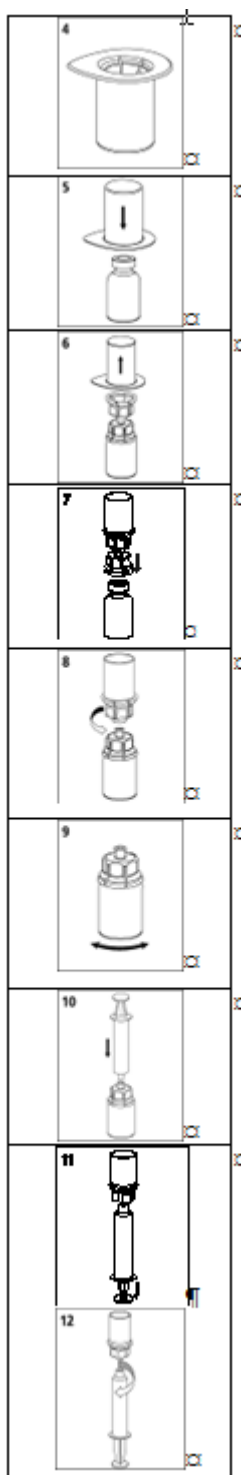
Helixate NexGen 2000 SV satur nātriju

Medicīniskais produkts satur mazāk par 23 mg nātrija katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Helixate NexGen 2000 SV

- Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir paredzēts vienīgi intravenozai lietošanai un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.
- Šķīduma sagatavošanas un ievadīšanas laikā Jums jāievēro aseptikas pasākumi (tīrību un aizsardzību pret mikrobiem). Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošās medicīniskās ierīces. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.
- Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

- Šīs zāles **nedrīkst** sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet turpmāk tekstā esošajai instrukcijai:



1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
2. Turot rokās, sasildiet abus neatvērtos flakonus līdz ķermeņa temperatūrai (nepārsniedzot 37°C).
3. Nodrošiniet, lai preparāta un šķīdinātāja alumīnija vāciņi ir noņemti un aizbāžņi apstrādāti ar antiseptisku šķīdumu un nožuvuši, pirms tiek atvērts Mix2Vial iepakojums.
4. Atveriet Mix2Vial iepakojumu, noplēšot vāciņu. **Neizņemiet** Mix2Vial no blistera iepakojuma!
5. Novietojiet flakonu ar šķīdinātāju uz līdzenas, tīras virsmas un turiet flakonu cieši. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blistera iepakojumu un spiediet spaili, kas atrodas zilās krāsas adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar šķīdinātāju aizbāžnim.
6. Rūpīgi noņemiet blistera iepakojumu no Mix2Vial komplekta, turot to aiz malas un velkot **vertikāli** uz augšu. Pārliecinieties, ka pavelkat nost tikai blistera iepakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.
7. Novietojiet flakonu ar preparātu uz līdzenas un stabilas virsmas. Apgrieziet flakonu ar šķīdinātāju kopā ar piestiprināto Mix2Vial komplektu un spiediet spaili, kas atrodas caurspīdīgā adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar preparātu aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūds flakonā ar preparātu.
8. Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplekta zāļu pusi un ar otru roku satveriet šķīdinātāja pusi, un uzmanīgi atskrūvējiet komplektu, lai tas sadalās divās daļās. Izmetiet flakonu ar šķīdinātāju, kam pievienots zils Mix2Vial adapteris.
9. Uzmanīgi pagroziet flakonu ar preparātu, kam pievienots caurspīdīgais adapteris, kamēr viela pilnībā izšķīst. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains.
10. Ievelciet gaisu tukšā, sterilā šļircē. Flakonam ar preparātu atrodoties stāvus stāvoklī, pievienojiet šļirci Mix2Vial Luer Lock savienojumam. Injicējiet gaisu flakonā ar preparātu.
11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet visu savienoto sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēnām velkot virzuli.
12. Kad šķīdums ievilkts šļircē, cieši turiet šļirces cilindru (šļirces virzulis joprojām ir uz leju) un atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss.
13. Uzlieciet žņaugu.
14. Izvēlieties injekcijas vietu un dezinficējiet to.
15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.
16. Ļaujiet asinīm ieplūst atpakaļ venopunkcijas komplekta atvērtajā galā un tad pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Neļaujiet asinīm iekļūt šļircē.
17. Noņemiet žņaugu.
18. Ievadiet šķīdumu intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, pamatojoties uz pacienta panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml/min.
19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, lietojiet jaunu šļirci ar produktu, kas sagatavots ievadīšanai pēc iepriekš aprakstītās metodikas.

20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju.

Asiņošanas ārstēšana

Ārstēšanai nepieciešamais Helixate NexGen 2000 SV daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā Jūsu svars, hemofilijas smaguma pakāpe, asiņošanas vieta un nopietnība, no tā, vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums, kā arī nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Jūsu ārsts aprēķinās šo zāļu devu un tā lietošanas biežumu, lai sasniegtu nepieciešamo VIII faktora aktivitātes līmeni asinīs.

Viņam/viņai ievadāmais šo zāļu daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpielāgo Jūsu vajadzībām. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešami lielāki daudzumi, nekā aprēķināts, īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Helixate NexGen, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāievada reizi 2 līdz 3 dienās. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Ja asiņošanu nav iespējams apturēt

Ja neizdodas sasniegt prognozējamo VIII faktora aktivitātes līmeni plazmā, vai, ja lietojot acīmredzami pietiekamu devu, neizdodas novērst asiņošanu, iespējams, Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori. Tas jāpārbauda pieredzējušam ārstam.

Ja Jums liekas ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku šo zāļu daudzumu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu papildu preparātu nozīmēšanu, kā VIIa faktora koncentrāts vai (aktivēts) protrombīna kompleksa koncentrāts.

Šāda ārstēšana ir jāvada ārstiem ar pieredzi A hemofilijas pacientu aprūpē. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanos šādos gadījumos.

Nepalīdiniet savu šo zāļu devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ievadīšanas ātrums

Šīs zāles ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti aizstājterapija ar Helixate NexGen ir ārstēšana, kas ilgst visu mūžu.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 2000 SV vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII reces faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 2000 SV vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Helixate NexGen 2000 SV

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot preparātu ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vēlaties pārtraukt lietot Helixate NexGen 2000 SV

Nepārtrauciet Helixate NexGen lietošanu pirms konsultēties ar savu ārstu.

Dokumentēšana

Ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **paaugstinātas jutības reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (reti sastopama blakusparādība).

Ja sākas alerģiska vai anafilaktiska reakcija, injekcija/infūzija **jāpārtrauc nekavējoties. Lūdzu, nekavējoties konsultēties ar savu ārstu.**

Iespējamo blakusparādību apkopojums:**Ļoti bieži:**

var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš neārstētiem pacientiem

Bieži:

var skart līdz 1 no 10 lietotājiem:

- izsitumi/niezoši izsitumi;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums).

Retāk:

var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš ārstētiem pacientiem

Reti:

var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem:

- paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija (kas var izpausties ar nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, angioneirotisko tūsku, drebuļiem, pietvīkumu, galvassāpēm, letarģiju, sēkšanu vai elpošanas grūtībām, nemieru, tahikardiju, tirpšanu vai anafilaktisko šoku, piemēram, spiedošu sajūtu krūškurvī/vispārēju sajūtu, ka esat nevesels, reiboni un sliktu dūšu, kā arī nedaudz pazeminātu asinsspiedienu, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku);
- drudzis.

Nav zināms:

biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- disgeizija

Ja injekcijas/infūzijas laikā Jūs novērojat jebkuru no sekojošajiem simptomiem:

- spiedoša sajūta krūškurvī/vispārēja sajūta, ka esat nevesels
- reibonis
- mērena hipotensija (nedaudz pazemināts asinsspiediens, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku)
- slikta dūša

tas var būt agrīns brīdinājums par paaugstinātu jutību un anafilaktiskām reakcijām.

Ja parādās alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, preparāta injekcija/infūzija **nekavējoties jāpārtrauc. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Antivielas (inhibitori)

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama kā A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Ārsts var nozīmēt testus, lai uzraudzītu inhibitoru veidošanos.

Klīnisko pētījumu laikā nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgi antivielu daudzumi pret preparātā esošajiem nelielā daudzumā (zīmēm) peles un kāmjā proteīniem. Atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 2000 SV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma, šīs zāles var uzglabāt ārējā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā šo zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavoto šķīdumu jāizlieto 3 stundu laikā. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Helixate NexGen 2000 SV satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa), kas ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Citas sastāvdaļas ir glicīns, nātrija hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80 un saharoze (*skatīt 2. sadaļas beigās*).

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām, sterils.

Helixate NexGen 2000 SV ārējais izskats un iepakojums

Helixate NexGen ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Sagatavošanai un lietošanai domātās medicīniskās palīgierīces tiek pievienotas katram Helixate NexGen 2000 SV iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Vācija

Ražotājs

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Helixate NexGen 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai octocog alfa Rekombinantais VIII koagulācijas faktors

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Helixate NexGen 3000 SV un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 3000 SV lietošanas
3. Kā lietot Helixate NexGen 3000 SV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 3000 SV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Helixate NexGen 3000 SV un kādam nolūkam tās lieto

Helixate NexGen 3000 SV satur aktīvo vielu – cilvēka rekombinanto VIII koagulācijas faktoru (oktokogs alfa).

Helixate NexGen lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem jebkurā vecumā ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu).

Šis preparāts nesatur fon Villebranda faktoru un tādējādi tas nav paredzēts fon Villebranda slimības ārstēšanai.

Flakons satur sausu, baltu līdz viegli iedzeltenu pulveri vai drupanu vielu, kā arī ūdeni injekcijām, kas jālieto, lai tajā šķīdinātu flakona saturu.

Flakons ar pulveri satur 3000 SV (starptautiskās vienības) oktokoga alfa. Pēc sagatavošanas ar ūdeni injekcijām katrs flakons satur 600 SV/ml oktokoga alfa.

2. Kas jāzina pirms Helixate NexGen 3000 SV lietošanas

Nelietojiet Helixate NexGen 3000 SV šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret oktokogu alfa vai kādu citu (6. sadaļā un 2. sadaļas beigās minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā proteīnu.

Ja Jūs par to neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Helixate NexGen 3000 SV lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Helixate NexGen 3000 SV, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums rodas spiediena sajūta krūšu kurvī, reibonis, slikta dūša vai vārguma sajūta vai ievērojot, ka pieceļoties Jums sāk reibt galva, var gadīties, ka Jums sākas pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

(saukta par anafilaktisko reakciju) pret šīm zālēm. Ja tā notiek, nekavējoties **jāpārtrauc preparāta lietošana** un jākonsultējas ar ārstu;

- Jūsu ārsts var veikt testus lai pārlicinātos par to, ka Jūsu pašreizējā šo zāļu deva nodrošina pietiekamu VIII faktora līmeni;
- ja Jūs lietojat parasto šo zāļu devu, bet netiek panākta asiņošanas apturēšana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Iespējams Jums izveidojušies VIII faktora inhibitori un, lai pārlicinātos par to, Jūsu ārsts var veikt testus. VIII faktora inhibitori ir antivielas, kas veidojas asinīs un bloķē VIII faktoru, kuru Jūs lietojat un padara to mazāk efektīvu asiņošanas profilaksei un novēršanai;
- ja Jums iepriekš bija izveidojušies VIII faktora inhibitori un Jūs nomainiet VIII faktoru saturošos preparātus, pastāv risks, ka minētais inhibitors attīstīsies atkārtoti.
- Ja Jums ir teikts, ka Jums ir sirds slimība, vai ir risks saslimt ar sirds slimību, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.
- Ja Helixate NexGen ievadīšanai jums nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ārstam jāapsver ar CVPI saistītas komplikācijas, to skaitā lokālas infekcijas, baktēriju nokļūšana asinīs (bakterēmija) un asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze) katetra ievietošanas vietā.

Citas zāles un Helixate NexGen 3000 SV

Nav zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, bet, neskatoties uz to, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Dati par fertilitāti vai Helixate NexGen 3000 SV lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pieejami. Tādēļ, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

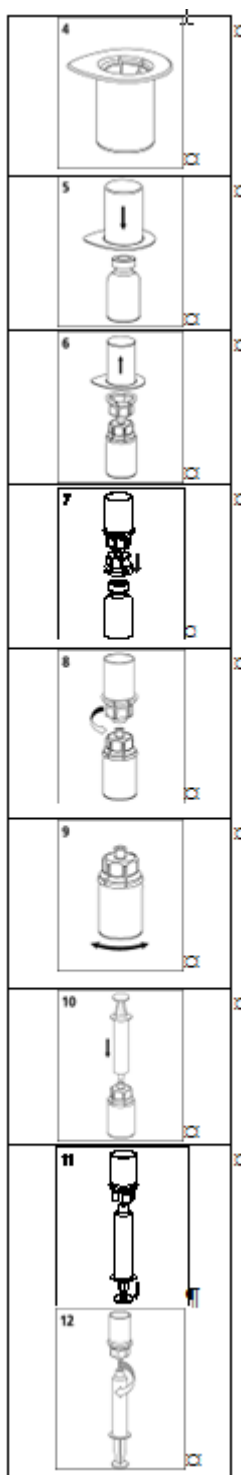
Helixate NexGen 3000 SV satur nātriju

Medicīniskais produkts satur mazāk par 23 mg nātrija katrā flakonā, – būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Helixate NexGen 3000 SV

- Vienmēr lietojiet šīs zāles, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir paredzēts vienīgi intravenozai lietošanai un tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas.
- Šķīduma sagatavošanas un ievadīšanas laikā Jums jāievēro aseptikas pasākumi (tīrību un aizsardzību pret mikrobiem). Šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai lietojiet vienīgi katrā šo zāļu iepakojumā esošās medicīniskās ierīces. Ja šos komponentus nevar lietot, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja kāds iepakojuma komponents ir atvērts vai bojāts, nelietojiet to.
- Sagatavotās zāles pirms ievadīšanas ir jāfiltrē, lai atbrīvotu šķīdumu no iespējamām vielas daļiņām. Filtrēšana tiek panākta ar Mix2Vial uzgali.

- Šīs zāles **nedrīkst** sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem infūziju šķīdumiem. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains. Uzmanīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus un sekojiet turpmāk tekstā esošajai instrukcijai:



1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
2. Turot rokās, sasildiet abus neatvērtos flakonus līdz ķermeņa temperatūrai (nepārsniedzot 37°C).
3. Nodrošiniet, lai preparāta un šķīdinātāja alumīnija vāciņi ir noņemti un aizbāžņi apstrādāti ar antiseptisku šķīdumu un nožuvuši, pirms tiek atvērts Mix2Vial iepakojums.
4. Atveriet Mix2Vial iepakojumu, noplēšot vāciņu. **Neizņemiet** Mix2Vial no blistera iepakojuma!
5. Novietojiet flakonu ar šķīdinātāju uz līdzenas, tīras virsmas un turiet flakonu cieši. Paņemiet Mix2Vial kopā ar blistera iepakojumu un spiediet spaili, kas atrodas zilās krāsas adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar šķīdinātāju aizbāžnim.
6. Rūpīgi noņemiet blistera iepakojumu no Mix2Vial komplekta, turot to aiz malas un velkot **vertikāli** uz augšu. Pārliecinieties, ka pavelkat nost tikai blistera iepakojumu, nevis Mix2Vial komplektu.
7. Novietojiet flakonu ar preparātu uz līdzenas un stabilas virsmas. Apgrieziet flakonu ar šķīdinātāju kopā ar piestiprināto Mix2Vial komplektu un spiediet spaili, kas atrodas caurspīdīgā adaptera galā, **tieši uz leju**, cauri flakona ar preparātu aizbāžnim. Šķīdinātājs automātiski ieplūdis flakonā ar preparātu.
8. Ar vienu roku satveriet Mix2Vial komplekta zāļu pusi un ar otru roku satveriet šķīdinātāja pusi, un uzmanīgi atskrūvējiet komplektu, lai tas sadalās divās daļās. Izmetiet flakonu ar šķīdinātāju, kam pievienots zils Mix2Vial adapteris.
9. Uzmanīgi pagroziet flakonu ar preparātu, kam pievienots caurspīdīgais adapteris, kamēr viela pilnībā izšķīst. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas vielas daļiņas un krāsas maiņa. Nelietojiet šķīdumu, ja tas satur kādas redzamas daļiņas vai ir duļķains.
10. Ievelciet gaisu tukšā, sterilā šļircē. Flakonam ar preparātu atrodoties stāvus stāvoklī, pievienojiet šļirci Mix2Vial Luer Lock savienojumam. Injicējiet gaisu flakonā ar preparātu.
11. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet visu savienoto sistēmu otrādi un ievelciet šķīdumu šļircē, lēnām velkot virzuli.
12. Kad šķīdums ievilkts šļircē, cieši turiet šļirces cilindru (šļirces virzulis joprojām ir uz leju) un atvienojiet caurspīdīgo Mix2Vial adapteri no šļirces. Turiet šļirci vērstu uz augšu un stumiet virzuli, līdz šļircē vairs nav palicis gaiss.
13. Uzlieciet žņaugu.
14. Izvēlieties injekcijas vietu un dezinficējiet to.
15. Ieduriet adatu vēnā un nostipriniet venopunkcijas komplektu ar plāksteri.
16. Ļaujiet asinīm ieplūst atpakaļ venopunkcijas komplekta atvērtajā galā un tad pievienojiet šļirci ar šķīdumu. Neļaujiet asinīm iekļūt šļircē.
17. Noņemiet žņaugu.
18. Ievadiet šķīdumu intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā, neaizmirstot novērot adatas stāvokli. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka, pamatojoties uz pacienta panesamību, bet maksimālais injekcijas ātrums nedrīkst pārsniegt 2 ml/min.
19. Ja ir nepieciešams ievadīt nākošo devu, lietojiet jaunu šļirci ar produktu, kas sagatavots ievadīšanai pēc iepriekš aprakstītās metodikas.

20. Ja nākošā deva nav nepieciešama, noņemiet venopunkcijas komplektu un šļirci. Izstiepiet roku un apmēram 2 minūtes stingri turiet tamponu virs injekcijas vietas. Pašās beigās pārsieniet brūci ar nelielu spiedošo pārsēju.

Asiņošanas ārstēšana

Ārstēšanai nepieciešamais Helixate NexGen 3000 SV daudzums un tā lietošanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem, tādiem kā Jūsu svars, hemofilijas smaguma pakāpe, asiņošanas vieta un nopietnība, no tā, vai Jums ir izveidojušies inhibitori un kāds ir to daudzums, kā arī nepieciešamā VIII faktora līmeņa.

Jūsu ārsts aprēķinās šo zāļu devu un tā lietošanas biežumu, lai sasniegtu nepieciešamo VIII faktora aktivitātes līmeni asinīs.

Viņam/viņai ievadāmais šo zāļu daudzums un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpielāgo Jūsu vajadzībām. Noteiktos apstākļos var būt nepieciešami lielāki daudzumi, nekā aprēķināts, īpaši tas attiecas uz sākuma devu.

Asiņošanas profilakse

Ja Jūs lietojat Helixate NexGen, lai izsargātos no asiņošanas (profilaksei), ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu. Parasti tā būs robežās no 20 līdz 40 SV oktokoga alfa uz ķermeņa masas kilogramu, kas jāievada reizi 2 līdz 3 dienās. Tomēr atsevišķos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki intervāli starp devām vai arī lielākas devas.

Laboratorijas testi

Lai nodrošinātu piemērotu VIII faktora līmeņa sasniegšanu un tā uzturēšanu, ir ļoti ieteicams pārbaudīt plazmu ar atbilstošiem laboratorijas testiem, izvēloties piemērotus pārbaudes intervālus. Īpaši plašu ķirurģisku operāciju gadījumos obligāti ir nepieciešams veikt rūpīgu aizstājterapijas kontroli, veicot asinsreces analīzi.

Ja asiņošanu nav iespējams apturēt

Ja neizdodas sasniegt prognozējamo VIII faktora aktivitātes līmeni plazmā, vai, ja lietojot acīmredzami pietiekamu devu, neizdodas novērst asiņošanu, iespējams, Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori. Tas jāpārbauda pieredzējušam ārstam.

Ja Jums liekas ka šo zāļu iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar inhibitoriem

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir izveidojušies VIII faktora inhibitori, iespējams, ka asiņošanas novēršanai Jums vajadzēs lielāku šo zāļu daudzumu. Ja, lietojot šo devu, neizdodas pārtraukt asiņošanu, Jūsu ārsts var apsvērt tādu papildu preparātu nozīmēšanu, kā VIIa faktora koncentrāts vai (aktivēts) protrombīna kompleksa koncentrāts.

Šāda ārstēšana ir jāvada ārstiem ar pieredzi A hemofilijas pacientu aprūpē. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties iegūt papildus informāciju par ārstēšanos šādos gadījumos.

Nepalīdiniet savu šo zāļu devu, ko lietojat asiņošanas novēršanai, bez konsultēšanās ar ārstu.

Ievadīšanas ātrums

Šīs zāles ir jāievada intravenozas injekcijas veidā vairāku minūšu laikā. Ievadīšanas ātrums ir jānosaka ņemot vērā pacienta panesamības pakāpi (maksimālais injekcijas ātrums: 2 ml/min).

Ārstēšanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo šo zāļu devu un tās ievadīšanas biežumu.

Parasti aizstājterapija ar Helixate NexGen ir ārstēšana, kas ilgst visu mūžu.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 3000 SV vairāk nekā noteikts

Nav ziņots par rekombinantā VIII reces faktora pārdozēšanas gadījumiem.

Ja esat lietojis Helixate NexGen 3000 SV vairāk nekā noteikts, lūdzam par to ziņot ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Helixate NexGen 3000 SV

- Nekavējoties veiciet nākošās devas ievadīšanu un turpiniet lietot preparātu ar tādiem pašiem intervāliem, kā to nozīmējis Jūsu ārsts.
- **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vēlaties pārtraukt lietot Helixate NexGen 3000 SV

Nepārtrauciet Helixate NexGen lietošanu pirms konsultēties ar savu ārstu.

Dokumentēšana

Ieteicams katru reizi, lietojot Helixate NexGen, dokumentēt produkta nosaukumu un sērijas numuru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās blakusparādības ir **paaugstinātas jutības reakcijas** vai anafilaktiskais šoks (reti sastopama blakusparādība).

Ja sākas alerģiska vai anafilaktiska reakcija, injekcija/infūzija **jāpārtrauc nekavējoties. Lūdzu, nekavējoties konsultēties ar savu ārstu.**

Iespējamo blakusparādību apkopojums:**Ļoti bieži:**

var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš neārstētiem pacientiem

Bieži:

var skart līdz 1 no 10 lietotājiem:

- izsitumi/niezoši izsitumi;
- lokālas reakcijas zāļu injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta, pārejošs apsārtums).

Retāk:

var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- neitralizējošu antivielu veidošanās pret VIII faktoru (inhibitoru) iepriekš ārstētiem pacientiem

Reti:

var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem:

- paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā smaga, pēkšņa alerģiska reakcija (kas var izpausties ar nātreni, sliktu dūšu, ģeneralizētiem nātrenes izsitumiem, angioneirotisko tūsku, drebuļiem, pietvīkumu, galvassāpēm, letarģiju, sēkšanu vai elpošanas grūtībām, nemieru, tahikardiju, tirpšanu vai anafilaktisko šoku, piemēram, spiedošu sajūtu krūškurvī/vispārēju sajūtu, ka esat nevesels, reiboni un sliktu dūšu, kā arī nedaudz pazeminātu asinsspiedienu, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku);
- drudzis.

Nav zināms:

biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- disgeizija

Ja injekcijas/infūzijas laikā Jūs novērojat jebkuru no sekojošajiem simptomiem:

- spiedoša sajūta krūškurvī/vispārēja sajūta, ka esat nevesels
- reibonis
- mērena hipotensija (nedaudz pazemināts asinsspiediens, kura dēļ Jūs stāvēt varat izjust nespēku)
- slikta dūša

tas var būt agrīns brīdinājums par paaugstinātu jutību un anafilaktiskām reakcijām.

Ja parādās alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, preparāta injekcija/infūzija **nekavējoties jāpārtrauc. Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.**

Antivielas (inhibitori)

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir pazīstama kā A hemofilijas slimnieku ārstēšanas komplikācija. Ārsts var nozīmēt testus, lai uzraudzītu inhibitoru veidošanos.

Klīnisko pētījumu laikā nevienam pacientam neveidojās klīniski nozīmīgi antivielu daudzumi pret preparātā esošajiem nelielā daudzumā (zīmēm) peles un kāmjā proteīniem. Atsevišķiem pacientiem ar individuālu predispozīciju, pastāv alerģiskas reakcijas iespējamība pret preparāta sastāvdaļām, piemēram, nelielā daudzumā esošajiem peles un kāmjā proteīniem (zīmēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Helixate NexGen 3000 SV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Derīguma termiņa ietvaros, kas norādīts uz marķējuma, šīs zāles var uzglabāt ārējā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C). Šajā gadījumā šo zāļu derīguma termiņš beidzas pēc 12 mēnešiem vai derīguma termiņa datumā, kas norādīts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais. Uz ārējā iepakojuma Jums ir jāatzīmē jaunais derīguma termiņš.

Pēc sagatavošanas šķīdumu **neatdzesēt**. Sagatavoto šķīdumu jāizlieto 3 stundu laikā. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš neizlietots šķīdums ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējumiem vai kastītem pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, kā arī, ja šķīdums ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Helixate NexGen 3000 SV satur

Pulveris

Aktīvā viela ir cilvēka VIII koagulācijas faktors (oktokogs alfa), kas ražots, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Citas sastāvdaļas ir glicīns, nātrija hlorīds, kalcija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80 un saharoze (*skatīt 2. sadaļas beigās*).

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām, sterils.

Helixate NexGen 3000 SV ārējais izskats un iepakojums

Helixate NexGen ir pieejams kā pulveris un šķīdums injekciju šķīduma pagatavošanai un pēc izskata ir sauss, balts līdz gaiši dzeltens pulveris vai drupana viela. Pēc sagatavošanas šķīdumam ir jābūt dzidram. Sagatavošanai un lietošanai domātās medicīniskās palīgierīces tiek pievienotas katram Helixate NexGen 3000 SV iepakojumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Vācija

Ražotājs

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.

Via delle Groane 126

20024 Garbagnate Milanese (MI)

Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>