

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helixate NexGen 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Elke flacon bevat nominaal 250 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa). Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén ml Helixate NexGen 250 IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 100 IE (250 IU/2,5 ml) humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van Helixate NexGen is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Oplosmiddel: water voor injectie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.
Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat één Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracraniële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie elke 8 tot 24 uur herhalen totdat de levensbedreigende situatie opgeheven is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post-operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. Helixate NexGen bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE Helixate NexGen per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Helixate NexGen zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda-eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met Helixate NexGen doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Helixate NexGen dient intraveneus geïnjecteerd te worden over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

Helixate NexGen kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
Klaring: 3 ml/u/kg			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefselschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Helixate NexGen. Het product bevat sporen van muizen- en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoelighedsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de blootstelling aan factor VIII en aan onder andere genetische factoren; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geëigende klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gebracht dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmer. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie ‘natriumvrij’.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Helixate NexGen aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van Helixate NexGen met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met Helixate NexGen naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van Helixate NexGen gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient Helixate NexGen bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Helixate NexGen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (met inbegrip van shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Patiënten met hemofilie A kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII ontwikkelen. Deze situatie kan zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoening en	Ontwikkeling van factor FVIII-remmers (gemeld in PUP's en MTP's)*		Ontwikkeling van factor FVIII-remmers (gemeld in PTP's in klinische studies en post-marketingstudies)*		
Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoornissen		Infusieplaatsreactie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsysteem-aandoening en		Overgevoeligheidsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstelselaandoeningen					Dysgeusie

PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*)

MTP's = minimaal behandelde patiënten (*minimally treated patients*)

* zie rubriek hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ontwikkeling van remmers

Ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde en bij behandelde patiënten (PUP's/PTP's) is gemeld (zie rubriek 4.4).

Tijdens klinische studies werd Helixate NexGen gebruikt voor de behandeling van bloedingen bij 37 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en 23 minimaal behandelde kinderen (MTP's, gedefinieerd als ≤ 4 blootstellingsdagen) met residuale FVIII:C < 2 IE/dl. Vijf van de 37 PUP's (14%) en 4 van de 23 MTP's (17%) die met Helixate NexGen behandeld waren, ontwikkelden remmers binnen 20 blootstellingsdagen. In totaal ontwikkelden 9 van de 60 (15%) remmers. Eén patiënt was buiten de follow-up gevallen en één patiënt ontwikkelde tijdens de follow-up na de studie een remmer met een lage titer.

In één observationele studie bedroeg de incidentie van ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A 64/183 (37,7%) met Helixate NexGen (gevolgd tot 75 blootstellingsdagen).

Tijdens klinische studies met 73 patiënten die voorheen behandeld waren (PTP, gedefinieerd als ≤ 100 blootstellingsdagen), en die gedurende meer dan 4 jaar gevolgd waren, werden geen *de novo* remmers waargenomen.

In uitgebreide observationele postregistratiestudies met Helixate NexGen met meer dan 1000 patiënten werd het volgende waargenomen: minder dan 0,2% PTP's ontwikkelde *de novo* remmers.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihaemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een co-factor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van Helixate NexGen is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat Helixate NexGen gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij

bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat Helixate NexGen is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met Helixate NexGen en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor Helixate NexGen zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van Helixate NexGen nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor Helixate NexGen als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor Helixate NexGen aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van Helixate NexGen uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel:
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgevoegde toedieningsset kan gebruikt worden omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige infusiesystemen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking Helixate NexGen bevat

- Een injectieflacon met poeder (10 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een injectieflacon met oplosmiddel (6 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze chloorbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een extra verpakking met:
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
 - 1 vlindernaald (= aderpunctieset)
 - 1 wegwerpspuit van 5 ml
 - 2 alcoholdeppers

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Helixate NexGen.

Helixate NexGen poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel (2,5 ml water voor injectie) met gebruikmaking van de bijgeleverde gesteriliseerde Mix2Vial toedieningsset met filter. Voor infusie moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Helixate NexGen niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na reconstitutie wordt de oplossing door het steriele Mix2Vial overhevelsysteem met filter in de steriele wegwerpspuit (beide bijgeleverd) opgetrokken. Helixate NexGen dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel aanwezige deeltjes uit de oplossing te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd door gebruik te maken van de Mix2Vial-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/144/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helixate NexGen 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Elke flacon bevat nominaal 500 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén ml Helixate NexGen 500 IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 200 IE (500 IU/2,5 ml) humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van Helixate NexGen is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Oplosmiddel: water voor injectie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.
Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat één Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracraniële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie elke 8 tot 24 uur herhalen totdat de levensbedreigende situatie opgeheven is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post-operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. Helixate NexGen bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE Helixate NexGen per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Helixate NexGen zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda-eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met Helixate NexGen doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Helixate NexGen dient intraveneus geïnjecteerd te worden over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

Helixate NexGen kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
Klaring: 3 ml/u/kg			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefselschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Helixate NexGen. Het product bevat sporen van muizen- en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoelighedsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de blootstelling aan factor VIII en aan onder andere genetische factoren; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geëigende klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gebracht dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmer. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie ‘natriumvrij’.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Helixate NexGen aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van Helixate NexGen met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met Helixate NexGen naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van Helixate NexGen gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient Helixate NexGen bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Helixate NexGen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (met inbegrip van shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Patiënten met hemofilie A kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII ontwikkelen. Deze situatie kan zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensba nk MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoening en	Ontwikkeling van factor FVIII- remmers (gemeld in PUP's en MTP's)*		Ontwikkeling van factor FVIII- remmers (gemeld in PTP's in klinische studies en post- marketingstudies)*		
Algemene aandoening en en toedienings plaats- stoornissen		Infusieplaatsreact ie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsys teem- aandoening en		Overgevoelighei dsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoeligheid sreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstels elaandoeni ngen					Dysgeusie

PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*)

MTP's = minimaal behandelde patiënten (*minimally treated patients*)

* zie rubriek hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ontwikkeling van remmers

Ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde en bij behandelde patiënten (PUP's/PTP's) is gemeld (zie rubriek 4.4).

Tijdens klinische studies werd Helixate NexGen gebruikt voor de behandeling van bloedingen bij 37 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en 23 minimaal behandelde kinderen (MTP's, gedefinieerd als ≤ 4 blootstellingsdagen) met residuale FVIII:C < 2 IE/dl. Vijf van de 37 PUP's (14%) en 4 van de 23 MTP's (17%) die met Helixate NexGen behandeld waren, ontwikkelden remmers binnen 20 blootstellingsdagen. In totaal ontwikkelden 9 van de 60 (15%) remmers. Eén patiënt was buiten de follow-up gevallen en één patiënt ontwikkelde tijdens de follow-up na de studie een remmer met een lage titer.

In één observationele studie bedroeg de incidentie van ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A 64/183 (37,7%) met Helixate NexGen (gevolgd tot 75 blootstellingsdagen).

Tijdens klinische studies met 73 patiënten die voorheen behandeld waren (PTP, gedefinieerd als ≤ 100 blootstellingsdagen), en die gedurende meer dan 4 jaar gevolgd waren, werden geen *de novo* remmers waargenomen.

In uitgebreide observationele postregistratiestudies met Helixate NexGen met meer dan 1000 patiënten werd het volgende waargenomen: minder dan 0,2% PTP's ontwikkelde *de novo* remmers.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihaemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een co-factor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van Helixate NexGen is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat Helixate NexGen gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij

bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat Helixate NexGen is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met Helixate NexGen en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor Helixate NexGen zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van Helixate NexGen nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor Helixate NexGen als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor Helixate NexGen aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van Helixate NexGen uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel:
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgevoegde toedieningsset kan gebruikt worden omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige infusiesystemen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking Helixate NexGen bevat

- Een injectieflacon met poeder (10 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een injectieflacon met oplosmiddel (6 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze chloorbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een extra verpakking met:
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
 - 1 vlindernaald (= aderpunctieset)
 - 1 wegwerpspuit van 5 ml
 - 2 alcoholdeppers

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Helixate NexGen.

Helixate NexGen poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel (2,5 ml water voor injectie) met gebruikmaking van de bijgeleverde gesteriliseerde Mix2Vial toedieningsset met filter. Voor infusie moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Helixate NexGen niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na reconstitutie wordt de oplossing door het steriele Mix2Vial overhevelsysteem met filter in de steriele wegwerpspuit (beide bijgeleverd) opgetrokken. Helixate NexGen dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel aanwezige deeltjes uit de oplossing te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd door gebruik te maken van de Mix2Vial-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/144/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helixate NexGen 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Elke flacon bevat nominaal 1000 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén ml Helixate NexGen 1000 IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 400 IE (1000 IU/2,5 ml) humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van Helixate NexGen is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Oplosmiddel: water voor injectie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.
Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat één Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracraniële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie elke 8 tot 24 uur herhalen totdat de levensbedreigende situatie opgeheven is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post-operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. Helixate NexGen bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE Helixate NexGen per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Helixate NexGen zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda-eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met Helixate NexGen doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Helixate NexGen dient intraveneus geïnjecteerd te worden over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

Helixate NexGen kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
Klaring: 3 ml/u/kg			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefselschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Helixate NexGen. Het product bevat sporen van muizen- en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoelighedsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de blootstelling aan factor VIII en aan onder andere genetische factoren; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geëigende klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gebracht dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmer. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie ‘natriumvrij’.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Helixate NexGen aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van Helixate NexGen met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met Helixate NexGen naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van Helixate NexGen gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient Helixate NexGen bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Helixate NexGen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (met inbegrip van shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Patiënten met hemofilie A kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII ontwikkelen. Deze situatie kan zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensba nk MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoening en	Ontwikkeling van factor FVIII- remmers (gemeld in PUP's en MTP's)*		Ontwikkeling van factor FVIII- remmers (gemeld in PTP's in klinische studies en post- marketingstudies)*		
Algemene aandoening en en toedienings plaats- stoornissen		Infusieplaatsreact ie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsys teem- aandoening en		Overgevoelighei dsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoeligheid sreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstels elaandoeni ngen					Dysgeusie

PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*)

MTP's = minimaal behandelde patiënten (*minimally treated patients*)

* zie rubriek hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ontwikkeling van remmers

Ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde en bij behandelde patiënten (PUP's/PTP's) is gemeld (zie rubriek 4.4).

Tijdens klinische studies werd Helixate NexGen gebruikt voor de behandeling van bloedingen bij 37 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en 23 minimaal behandelde kinderen (MTP's, gedefinieerd als ≤ 4 blootstellingsdagen) met residuale FVIII:C < 2 IE/dl. Vijf van de 37 PUP's (14%) en 4 van de 23 MTP's (17%) die met Helixate NexGen behandeld waren, ontwikkelden remmers binnen 20 blootstellingsdagen. In totaal ontwikkelden 9 van de 60 (15%) remmers. Eén patiënt was buiten de follow-up gevallen en één patiënt ontwikkelde tijdens de follow-up na de studie een remmer met een lage titer.

In één observationele studie bedroeg de incidentie van ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A 64/183 (37,7%) met Helixate NexGen (gevolgd tot 75 blootstellingsdagen).

Tijdens klinische studies met 73 patiënten die voorheen behandeld waren (PTP, gedefinieerd als ≤ 100 blootstellingsdagen), en die gedurende meer dan 4 jaar gevolgd waren, werden geen *de novo* remmers waargenomen.

In uitgebreide observationele postregistratiestudies met Helixate NexGen met meer dan 1000 patiënten werd het volgende waargenomen: minder dan 0,2% PTP's ontwikkelde *de novo* remmers.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihaemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een co-factor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van Helixate NexGen is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat Helixate NexGen gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij

bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat Helixate NexGen is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met Helixate NexGen en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor Helixate NexGen zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van Helixate NexGen nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor Helixate NexGen als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor Helixate NexGen aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van Helixate NexGen uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel:
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgevoegde toedieningsset kan gebruikt worden omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige infusiesystemen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking Helixate NexGen bevat

- Een injectieflacon met poeder (10 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een injectieflacon met oplosmiddel (6 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze chloorbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een extra verpakking met:
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
 - 1 vlindernaald (= aderpunctieset)
 - 1 wegwerpspuit van 5 ml
 - 2 alcoholdeppers

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Helixate NexGen.

Helixate NexGen poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel (2,5 ml water voor injectie) met gebruikmaking van de bijgeleverde gesteriliseerde Mix2Vial toedieningsset met filter. Voor infusie moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Helixate NexGen niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na reconstitutie wordt de oplossing door het steriele Mix2Vial overhevelsysteem met filter in de steriele wegwerpspuit (beide bijgeleverd) opgetrokken. Helixate NexGen dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel aanwezige deeltjes uit de oplossing te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd door gebruik te maken van de Mix2Vial-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/144/003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helixate NexGen 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Elke flacon bevat nominaal 2000 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa). Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén ml Helixate NexGen 2000 IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 400 IE (2000 IU/5,0 ml) humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van Helixate NexGen is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Oplosmiddel: water voor injectie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.
Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat één Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracraniële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie elke 8 tot 24 uur herhalen totdat de levensbedreigende situatie opgeheven is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post-operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. Helixate NexGen bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE Helixate NexGen per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Helixate NexGen zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda-eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met Helixate NexGen doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Helixate NexGen dient intraveneus geïnjecteerd te worden over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

Helixate NexGen kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
Klaring: 3 ml/u/kg			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefselschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Helixate NexGen. Het product bevat sporen van muizen- en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoelighedsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de blootstelling aan factor VIII en aan onder andere genetische factoren; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geëigende klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gebracht dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmer. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie ‘natriumvrij’.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Helixate NexGen aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van Helixate NexGen met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met Helixate NexGen naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van Helixate NexGen gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient Helixate NexGen bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Helixate NexGen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (met inbegrip van shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Patiënten met hemofilie A kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII ontwikkelen. Deze situatie kan zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensba nk MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoening en	Ontwikkeling van factor FVIII- remmers (gemeld in PUP's en MTP's)*		Ontwikkeling van factor FVIII- remmers (gemeld in PTP's in klinische studies en post- marketingstudies)*		
Algemene aandoening en en toedienings plaats- stoornissen		Infusieplaatsreact ie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsys teem- aandoening en		Overgevoelighei dsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoeligheid sreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstels elaandoeni ngen					Dysgeusie

PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*)

MTP's = minimaal behandelde patiënten (*minimally treated patients*)

* zie rubriek hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ontwikkeling van remmers

Ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde en bij behandelde patiënten (PUP's/PTP's) is gemeld (zie rubriek 4.4).

Tijdens klinische studies werd Helixate NexGen gebruikt voor de behandeling van bloedingen bij 37 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en 23 minimaal behandelde kinderen (MTP's, gedefinieerd als ≤ 4 blootstellingsdagen) met residuale FVIII:C < 2 IE/dl. Vijf van de 37 PUP's (14%) en 4 van de 23 MTP's (17%) die met Helixate NexGen behandeld waren, ontwikkelden remmers binnen 20 blootstellingsdagen. In totaal ontwikkelden 9 van de 60 (15%) remmers. Eén patiënt was buiten de follow-up gevallen en één patiënt ontwikkelde tijdens de follow-up na de studie een remmer met een lage titer.

In één observationele studie bedroeg de incidentie van ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A 64/183 (37,7%) met Helixate NexGen (gevolgd tot 75 blootstellingsdagen).

Tijdens klinische studies met 73 patiënten die voorheen behandeld waren (PTP, gedefinieerd als ≤ 100 blootstellingsdagen), en die gedurende meer dan 4 jaar gevolgd waren, werden geen *de novo* remmers waargenomen.

In uitgebreide observationele postregistratiestudies met Helixate NexGen met meer dan 1000 patiënten werd het volgende waargenomen: minder dan 0,2% PTP's ontwikkelde *de novo* remmers.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihaemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een co-factor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van Helixate NexGen is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat Helixate NexGen gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij

bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat Helixate NexGen is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met Helixate NexGen en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor Helixate NexGen zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van Helixate NexGen nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor Helixate NexGen als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor Helixate NexGen aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van Helixate NexGen uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel:
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgevoegde toedieningsset kan gebruikt worden omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige infusiesystemen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking Helixate NexGen bevat

- Een injectieflacon met poeder (10 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een injectieflacon met oplosmiddel (6 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze chloorbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een extra verpakking met:
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
 - 1 vlindernaald (= aderpunctieset)
 - 1 wegwerpspuit van 5 ml
 - 2 alcoholdeppers

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Helixate NexGen.

Helixate NexGen poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel (5,0 ml water voor injectie) met gebruikmaking van de bijgeleverde gesteriliseerde Mix2Vial toedieningsset met filter. Voor infusie moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Helixate NexGen niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na reconstitutie wordt de oplossing door het steriele Mix2Vial overhevelsysteem met filter in de steriele wegwerpspuit (beide bijgeleverd) opgetrokken. Helixate NexGen dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel aanwezige deeltjes uit de oplossing te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd door gebruik te maken van de Mix2Vial-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/144/004

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helixate NexGen 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Elke flacon bevat nominaal 3000 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa). Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén ml Helixate NexGen 3000 IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 600 IE (3000 IU/5,0 ml) humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van Helixate NexGen is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Oplosmiddel: water voor injectie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.
Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat één Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracranieële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie elke 8 tot 24 uur herhalen totdat de levensbedreigende situatie opgeheven is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post-operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. Helixate NexGen bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE Helixate NexGen per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Helixate NexGen zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda-eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met Helixate NexGen doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Helixate NexGen dient intraveneus geïnjecteerd te worden over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

Helixate NexGen kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
Klaring: 3 ml/u/kg			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefselschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Helixate NexGen. Het product bevat sporen van muizen- en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoelighedsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de blootstelling aan factor VIII en aan onder andere genetische factoren; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geëigende klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gebracht dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmer. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie ‘natriumvrij’.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Helixate NexGen aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van Helixate NexGen met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met Helixate NexGen naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van Helixate NexGen gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient Helixate NexGen bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Helixate NexGen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (met inbegrip van shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Patiënten met hemofilie A kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII ontwikkelen. Deze situatie kan zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoening en	Ontwikkeling van factor FVIII-remmers (gemeld in PUP's en MTP's)*		Ontwikkeling van factor FVIII-remmers (gemeld in PTP's in klinische studies en post-marketingstudies)*		
Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoornissen		Infusieplaatsreactie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsysteem-aandoening en		Overgevoeligheidsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstelselaandoeningen					Dysgeusie

PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*)

MTP's = minimaal behandelde patiënten (*minimally treated patients*)

* zie rubriek hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ontwikkeling van remmers

Ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde en bij behandelde patiënten (PUP's/PTP's) is gemeld (zie rubriek 4.4).

Tijdens klinische studies werd Helixate NexGen gebruikt voor de behandeling van bloedingen bij 37 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en 23 minimaal behandelde kinderen (MTP's, gedefinieerd als ≤ 4 blootstellingsdagen) met residuale FVIII:C < 2 IE/dl. Vijf van de 37 PUP's (14%) en 4 van de 23 MTP's (17%) die met Helixate NexGen behandeld waren, ontwikkelden remmers binnen 20 blootstellingsdagen. In totaal ontwikkelden 9 van de 60 (15%) remmers. Eén patiënt was buiten de follow-up gevallen en één patiënt ontwikkelde tijdens de follow-up na de studie een remmer met een lage titer.

In één observationele studie bedroeg de incidentie van ontwikkeling van remmers bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A 64/183 (37,7%) met Helixate NexGen (gevolgd tot 75 blootstellingsdagen).

Tijdens klinische studies met 73 patiënten die voorheen behandeld waren (PTP, gedefinieerd als ≤ 100 blootstellingsdagen), en die gedurende meer dan 4 jaar gevolgd waren, werden geen *de novo* remmers waargenomen.

In uitgebreide observationele postregistratiestudies met Helixate NexGen met meer dan 1000 patiënten werd het volgende waargenomen: minder dan 0,2% PTP's ontwikkelde *de novo* remmers.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihaemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een co-factor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van Helixate NexGen is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat Helixate NexGen gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij

bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat Helixate NexGen is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met Helixate NexGen en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor Helixate NexGen zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van Helixate NexGen nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor Helixate NexGen als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor Helixate NexGen aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van Helixate NexGen uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel:
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgevoegde toedieningsset kan gebruikt worden omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige infusiesystemen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking Helixate NexGen bevat

- Een injectieflacon met poeder (10 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een injectieflacon met oplosmiddel (6 ml transparant glas type 1 met latexvrije grijze chloorbutyl-rubberen stop en aluminium verzegeling)
- Een extra verpakking met:
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
 - 1 vlindernaald (= aderpunctieset)
 - 1 wegwerpspuit van 5 ml
 - 2 alcoholdeppers

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Helixate NexGen.

Helixate NexGen poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel (5,0 ml water voor injectie) met gebruikmaking van de bijgeleverde gesteriliseerde Mix2Vial toedieningsset met filter. Voor infusie moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Helixate NexGen niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na reconstitutie wordt de oplossing door het steriele Mix2Vial overhevelsysteem met filter in de steriele wegwerpspuit (beide bijgeleverd) opgetrokken. Helixate NexGen dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel aanwezige deeltjes uit de oplossing te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd door gebruik te maken van de Mix2Vial-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/144/005

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Bayer Corporation (houder van de vergunning voor het in de handel brengen)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Helixate NexGen 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE octocog alfa (100 IE/ml na bereiding)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/144/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Helixate NexGen 250

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Helixate NexGen 250 IE poeder voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE octocog alfa (100 IE/ml na bereiding)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET 2,5 ml WATER VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor bereiding van Helixate NexGen, zie bijsluiter. Gebruik de gehele inhoud.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Helixate NexGen 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 IE octocog alfa (200 IE/ml na bereiding)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/00/144/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Helixate NexGen 500

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Helixate NexGen 500 IE poeder voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE octocog alfa (200 IE/ml na bereiding)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET 2,5 ml WATER VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor bereiding van Helixate NexGen, zie bijsluiter. Gebruik de gehele inhoud.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Helixate NexGen 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1000 IE octocog alfa (400 IE/ml na bereiding)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring
--

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING voor het in de handel brengen
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING voor het in de handel brengen
--

EU/1/00/144/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES voor gebruik

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Helixate NexGen 1000

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Helixate NexGen 1000 IE poeder voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1000 IE octocog alfa (400 IE/ml na bereiding)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET 2,5 ml WATER VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor bereiding van Helixate NexGen, zie bijsluiter. Gebruik de gehele inhoud.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Helixate NexGen 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 2000 IE octocog alfa (400 IE/ml na bereiding)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 5,0 ml water voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING voor het in de handel brengen

EU/1/00/144/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES voor gebruik

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Helixate NexGen 2000

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Helixate NexGen 2000 IE poeder voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2000 IE octocog alfa (400 IE/ml na bereiding)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET 5,0 ml WATER VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor bereiding van Helixate NexGen, zie bijsluiter. Gebruik de gehele inhoud.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5,0 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Helixate NexGen 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 3000 IE octocog alfa (600 IE/ml na bereiding)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 5,0 ml water voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING voor het in de handel brengen

EU/1/00/144/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES voor gebruik

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Helixate NexGen 3000

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Helixate NexGen 3000 IE poeder voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3000 IE octocog alfa (600 IE/ml na bereiding)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET 5,0 ml WATER VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor bereiding van Helixate NexGen, zie bijsluiter. Gebruik de gehele inhoud.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5,0 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Helixate NexGen 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Helixate NexGen 250 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Helixate NexGen 250 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Helixate NexGen 250 IE bevat het actieve bestanddeel humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

De injectieflacon bevat een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje', en water voor injectie dat gebruikt moet worden om de inhoud van de injectieflacon te bereiden.

De flacon met poeder bevat 250 IE (Internationale Eenheden) octocog alfa. Na reconstitutie met het water voor injectie bevat elke flacon 100 IE/ml octocog alfa.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met dit middel

- Wanneer u beklemming op de borst krijgt, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.
- Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.
- Wanneer de bloeding bij u niet onder controle wordt gekregen met uw gebruikelijke dosis van dit middel, raadpleeg uw arts dan direct. Het kan zijn dat u factor VIII-remmers heeft ontwikkeld; uw arts kan dan onderzoek doen om dit te bevestigen. Factor VIII-remmers zijn antilichamen in het bloed die de door u gebruikte factor VIII neutraliseren, waardoor deze minder effectief wordt in het voorkómen en onder controle krijgen van de bloeding.
- Indien u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- Indien men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft, vertel dit dan uw arts of apotheker.
- Indien u voor de toediening van Helixate NexGen een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast Helixate NexGen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van Helixate NexGen gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

Helixate NexGen 250 IE bevat natrium

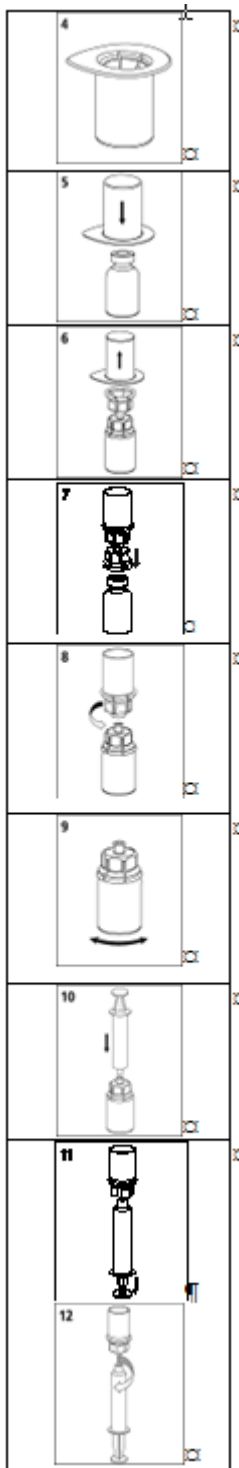
Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit middel is alleen bestemd voor toediening direct in de bloedbaan en dient binnen 3 uur na bereiding te worden toegediend.

- De bereiding en toediening moeten plaatsvinden onder aseptische omstandigheden (dat wil zeggen schoon en kiemvrij). Gebruik voor de bereiding en toediening alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde toedieningsset. Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.
- U moet het bereide product filtreren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt gedaan door de Mix2Vial-adapter te gebruiken.
- Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de volgende instructies als leidraad.

Reconstitutie en toediening



1. Was uw handen goed met zeep en warm water.
2. Verwarm beide ongeopende injectieflacons in uw handen tot een aangename temperatuur (niet > 37 °C).
3. Verwijder de beschermkapjes van beide injectieflacons (van product en oplosmiddel), ontsmet de rubber stoppen met een antisepticum en laat drogen alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.
4. Open de Mix2Vial verpakking door de folie los te maken. De Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking halen.
5. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke ondergrond en houd de flacon stevig vast. Pak de Mix2Vial en de blisterverpakking vast en duw de punt van het blauwe uiteinde van de adapter **recht naar beneden** door de stop van de flacon met oplosmiddel.
6. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de set bij de rand vast te houden en **recht** naar boven te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial van de flacon met oplosmiddel losmaakt.
7. Plaats de productflacon op een stevige, vlakke ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial om, en duw de punt van de transparante adapter **recht naar beneden** door de stop van de productflacon. Het oplosmiddel stroomt dan automatisch in de productflacon.
8. Houd de productkant van de Mix2Vial set met de ene hand vast en de oplosmiddeldkant met de andere hand en schroef de set voorzichtig uit elkaar in twee delen. Gooi de oplosmiddelflacon met daaraan vast het blauwe Mix2Vial verbindingstuk weg.
9. De productflacon met de transparante adapter voorzichtig ronddraaien tot het product volledig is opgelost. Niet schudden. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of hij niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.
10. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de productflacon rechtop en maak de spuit vast aan de Luer Lock-aansluiting van de Mix2Vial. Spuit de lucht in de productflacon.
11. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger ingedrukt blijft en trek de oplossing op door zachtjes aan de zuiger te trekken.
12. Zodra de oplossing is overgeheveld, neemt u de cilinder van de spuit (met de zuiger naar beneden) stevig vast. Schroef de transparante Mix2Vial adapter los van de spuit. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.
13. Leg de stuwband (= tourniquet) aan.
14. Kies de plaats van injectie en desinfecteer deze.
15. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.
16. Laat bloed terugvloeien naar het open uiteinde van de aderpunctieset (vlindernaald) en bevestig dan de wegwerpspuit

- met de oplossing. Zorg ervoor dat er geen bloed in de wegwerpspuit komt.
17. Maak de stuwband (= tourniquet) los.
 18. Spuit de oplossing over een periode van enkele minuten in de ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid van toediening moet afgestemd worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).
 19. Indien hierna nog een dosis moet worden toegediend, gebruik dan een nieuwe wegwerpspuit met product, klaargemaakt zoals hierboven beschreven.
 20. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en wegwerpspuit. Druk een doekje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak het wondje tenslotte af met een klein drukverband.

Behandeling van een bloeding

Hoeveel Helixate NexGen 250 IE u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren zoals uw gewicht, de ernst van uw hemofilie, waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is, of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is en het factor VIII-niveau dat nodig is.

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen alsook hoe vaak u dit moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen.

Hij/zij dient de toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie van dit middel altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan de berekende dosis, vooral bij de eerste dosis.

Preventie van bloedingen

Wanneer u Helixate NexGen gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de behandeling door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen. Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven. Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts. Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Toedieningssnelheid

Dit middel dient direct in de bloedbaan te worden geïnjecteerd over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid dient afgestemd te worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met Helixate NexGen het hele leven nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer Helixate NexGen 250 IE heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Ga direct door met uw volgende dosis en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts voorgeschreven.
- **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Helixate NexGen zonder overleg met uw arts.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u Helixate NexGen gebruikt de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoelighedsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Totale lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij niet eerder behandelde patiënten

Vaak:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- uitslag/jeukende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Soms:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij eerder behandelde patiënten

Zelden:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend:

er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden

- smaakstoornis (dysgeusie)

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Antilichamen (remmers)

De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Het kan zijn dat uw arts testen wil uitvoeren om de ontwikkeling van remmers in de gaten te houden.

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een bijwerking, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan dit eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt

worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie, gesteriliseerd.

Hoe ziet Helixate NexGen 250 IE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Helixate NexGen 250 IE wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking Helixate NexGen 250 IE.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Helixate NexGen 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Helixate NexGen 500 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Helixate NexGen 500 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Helixate NexGen 500 IE bevat het actieve bestanddeel humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

De injectieflacon bevat een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje', en water voor injectie dat gebruikt moet worden om de inhoud van de injectieflacon te bereiden.

De flacon met poeder bevat 500 IE (Internationale Eenheden) octocog alfa. Na reconstitutie met het water voor injectie bevat elke flacon 200 IE/ml octocog alfa.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met dit middel

- Wanneer u beklemming op de borst krijgt, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.
- Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.
- Wanneer de bloeding bij u niet onder controle wordt gekregen met uw gebruikelijke dosis van dit middel, raadpleeg uw arts dan direct. Het kan zijn dat u factor VIII-remmers heeft ontwikkeld; uw arts kan dan onderzoek doen om dit te bevestigen. Factor VIII-remmers zijn antilichamen in het bloed die de door u gebruikte factor VIII neutraliseren, waardoor deze minder effectief wordt in het voorkómen en onder controle krijgen van de bloeding.
- Indien u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- Indien men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft, vertel dit dan uw arts of apotheker.
- Indien u voor de toediening van Helixate NexGen een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast Helixate NexGen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van Helixate NexGen gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

Helixate NexGen 500 IE bevat natrium

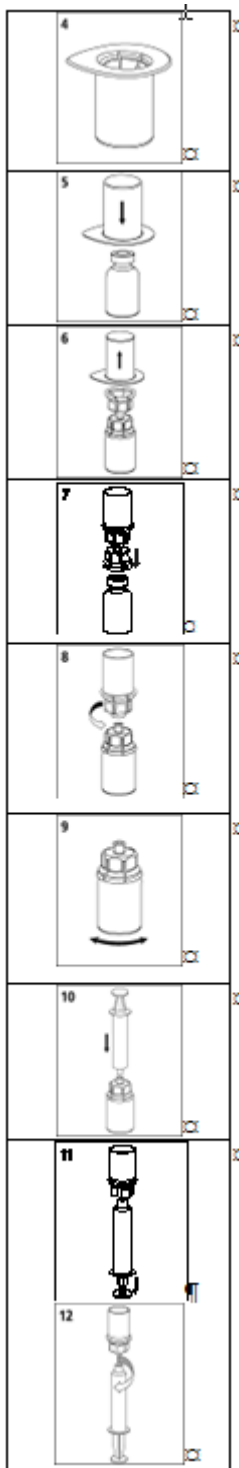
Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit middel is alleen bestemd voor toediening direct in de bloedbaan en dient binnen 3 uur na bereiding te worden toegediend.

- De bereiding en toediening moeten plaatsvinden onder aseptische omstandigheden (dat wil zeggen schoon en kiemvrij). Gebruik voor de bereiding en toediening alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde toedieningsset. Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.
- U moet het bereide product filtreren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt gedaan door de Mix2Vial-adapter te gebruiken.
- Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de volgende instructies als leidraad.

Reconstitutie en toediening



1. Was uw handen goed met zeep en warm water.
2. Verwarm beide ongeopende injectieflacons in uw handen tot een aangename temperatuur (niet > 37 °C).
3. Verwijder de beschermkapjes van beide injectieflacons (van product en oplosmiddel), ontsmet de rubber stoppen met een antisepticum en laat drogen alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.
4. Open de Mix2Vial verpakking door de folie los te maken. De Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking halen.
5. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke ondergrond en houd de flacon stevig vast. Pak de Mix2Vial en de blisterverpakking vast en duw de punt van het blauwe uiteinde van de adapter **recht naar beneden** door de stop van de flacon met oplosmiddel.
6. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de set bij de rand vast te houden en **recht** naar boven te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial van de flacon met oplosmiddel losmaakt.
7. Plaats de productflacon op een stevige, vlakke ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial om, en duw de punt van de transparante adapter **recht naar beneden** door de stop van de productflacon. Het oplosmiddel stroomt dan automatisch in de productflacon.
8. Houd de productkant van de Mix2Vial set met de ene hand vast en de oplosmiddellkant met de andere hand en schroef de set voorzichtig uit elkaar in twee delen. Gooi de oplosmiddelflacon met daaraan vast het blauwe Mix2Vial verbindingsstuk weg.
9. De productflacon met de transparante adapter voorzichtig ronddraaien tot het product volledig is opgelost. Niet schudden. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of hij niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.
10. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de productflacon rechtop en maak de spuit vast aan de Luer Lock-aansluiting van de Mix2Vial. Spuit de lucht in de productflacon.
11. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger ingedrukt blijft en trek de oplossing op door zachtjes aan de zuiger te trekken.
12. Zodra de oplossing is overgeheveld, neemt u de cilinder van de spuit (met de zuiger naar beneden) stevig vast. Schroef de transparante Mix2Vial adapter los van de spuit. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.
13. Leg de stuwband (= tourniquet) aan.
14. Kies de plaats van injectie en desinfecteer deze.
15. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.
16. Laat bloed terugvloeien naar het open uiteinde van de aderpunctieset (vlindernaald) en bevestig dan de wegwerpspuit

- met de oplossing. Zorg ervoor dat er geen bloed in de wegwerpspuit komt.
17. Maak de stuwband (= tourniquet) los.
 18. Spuit de oplossing over een periode van enkele minuten in de ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid van toediening moet afgestemd worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).
 19. Indien hierna nog een dosis moet worden toegediend, gebruik dan een nieuwe wegwerpspuit met product, klaargemaakt zoals hierboven beschreven.
 20. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en wegwerpspuit. Druk een doekje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak het wondje tenslotte af met een klein drukverband.

Behandeling van een bloeding

Hoeveel Helixate NexGen 500 IE u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren zoals uw gewicht, de ernst van uw hemofilie, waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is, of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is en het factor VIII-niveau dat nodig is.

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen alsook hoe vaak u dit moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen.

Hij/zij dient de toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie van dit middel altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan de berekende dosis, vooral bij de eerste dosis.

Preventie van bloedingen

Wanneer u Helixate NexGen gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de behandeling door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen. Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven. Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts. Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Toedieningssnelheid

Dit middel dient direct in de bloedbaan te worden geïnjecteerd over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid dient afgestemd te worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met Helixate NexGen het hele leven nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer Helixate NexGen 500 IE heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Ga direct door met uw volgende dosis en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts voorgeschreven.
- **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Helixate NexGen zonder overleg met uw arts.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u Helixate NexGen gebruikt de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoelighedsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Totale lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij niet eerder behandelde patiënten

Vaak:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- uitslag/jeukende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Soms:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij eerder behandelde patiënten

Zelden:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend:

er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden

- smaakstoornis (dysgeusie)

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Antilichamen (remmers)

De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Het kan zijn dat uw arts testen wil uitvoeren om de ontwikkeling van remmers in de gaten te houden.

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een bijwerking, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan dit eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt

worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, poly sorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie, gesteriliseerd.

Hoe ziet Helixate NexGen 500 IE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Helixate NexGen 500 IE wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking Helixate NexGen 500 IE.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Helixate NexGen 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Helixate NexGen 1000 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Helixate NexGen 1000 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Helixate NexGen 1000 IE bevat het actieve bestanddeel humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

De injectieflacon bevat een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje', en water voor injectie dat gebruikt moet worden om de inhoud van de injectieflacon te bereiden.

De flacon met poeder bevat 1000 IE (Internationale Eenheden) octocog alfa. Na reconstitutie met het water voor injectie bevat elke flacon 400 IE/ml octocog alfa.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met dit middel

- Wanneer u beklemming op de borst krijgt, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.
- Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.
- Wanneer de bloeding bij u niet onder controle wordt gekregen met uw gebruikelijke dosis van dit middel, raadpleeg uw arts dan direct. Het kan zijn dat u factor VIII-remmers heeft ontwikkeld; uw arts kan dan onderzoek doen om dit te bevestigen. Factor VIII-remmers zijn antilichamen in het bloed die de door u gebruikte factor VIII neutraliseren, waardoor deze minder effectief wordt in het voorkómen en onder controle krijgen van de bloeding.
- Indien u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- Indien men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft, vertel dit dan uw arts of apotheker.
- Indien u voor de toediening van Helixate NexGen een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast Helixate NexGen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van Helixate NexGen gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

Helixate NexGen 1000 IE bevat natrium

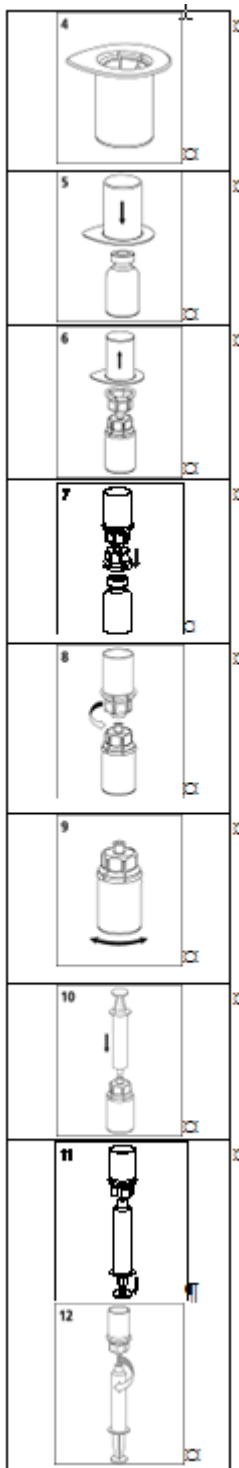
Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit middel is alleen bestemd voor toediening direct in de bloedbaan en dient binnen 3 uur na bereiding te worden toegediend.

- De bereiding en toediening moeten plaatsvinden onder aseptische omstandigheden (dat wil zeggen schoon en kiemvrij). Gebruik voor de bereiding en toediening alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde toedieningsset. Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.
- U moet het bereide product filtreren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt gedaan door de Mix2Vial-adapter te gebruiken.
- Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de volgende instructies als leidraad.

Reconstitutie en toediening



1. Was uw handen goed met zeep en warm water.
2. Verwarm beide ongeopende injectieflacons in uw handen tot een aangename temperatuur (niet > 37 °C).
3. Verwijder de beschermkapjes van beide injectieflacons (van product en oplosmiddel), ontsmet de rubber stoppen met een antisepticum en laat drogen alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.
4. Open de Mix2Vial verpakking door de folie los te maken. De Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking halen.
5. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke ondergrond en houd de flacon stevig vast. Pak de Mix2Vial en de blisterverpakking vast en duw de punt van het blauwe uiteinde van de adapter **recht naar beneden** door de stop van de flacon met oplosmiddel.
6. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de set bij de rand vast te houden en **recht** naar boven te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial van de flacon met oplosmiddel losmaakt.
7. Plaats de productflacon op een stevige, vlakke ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial om, en duw de punt van de transparante adapter **recht naar beneden** door de stop van de productflacon. Het oplosmiddel stroomt dan automatisch in de productflacon.
8. Houd de productkant van de Mix2Vial set met de ene hand vast en de oplosmiddellkant met de andere hand en schroef de set voorzichtig uit elkaar in twee delen. Gooi de oplosmiddelflacon met daaraan vast het blauwe Mix2Vial verbindingsstuk weg.
9. De productflacon met de transparante adapter voorzichtig ronddraaien tot het product volledig is opgelost. Niet schudden. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of hij niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.
10. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de productflacon rechtop en maak de spuit vast aan de Luer Lock-aansluiting van de Mix2Vial. Spuit de lucht in de productflacon.
11. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger ingedrukt blijft en trek de oplossing op door zachtjes aan de zuiger te trekken.
12. Zodra de oplossing is overgeheveld, neemt u de cilinder van de spuit (met de zuiger naar beneden) stevig vast. Schroef de transparante Mix2Vial adapter los van de spuit. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.
13. Leg de stuwband (= tourniquet) aan.
14. Kies de plaats van injectie en desinfecteer deze.
15. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.
16. Laat bloed terugvloeien naar het open uiteinde van de aderpunctieset (vlindernaald) en bevestig dan de wegwerpspuit

- met de oplossing. Zorg ervoor dat er geen bloed in de wegwerpspuit komt.
17. Maak de stuwband (= tourniquet) los.
 18. Spuit de oplossing over een periode van enkele minuten in de ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid van toediening moet afgestemd worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).
 19. Indien hierna nog een dosis moet worden toegediend, gebruik dan een nieuwe wegwerpspuit met product, klaargemaakt zoals hierboven beschreven.
 20. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en wegwerpspuit. Druk een doekje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak het wondje tenslotte af met een klein drukverband.

Behandeling van een bloeding

Hoeveel Helixate NexGen 1000 IE u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren zoals uw gewicht, de ernst van uw hemofilie, waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is, of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is en het factor VIII-niveau dat nodig is.

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen alsook hoe vaak u dit moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen.

Hij/zij dient de toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie van dit middel altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan de berekende dosis, vooral bij de eerste dosis.

Preventie van bloedingen

Wanneer u Helixate NexGen gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de behandeling door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen. Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven. Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts. Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Toedieningssnelheid

Dit middel dient direct in de bloedbaan te worden geïnjecteerd over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid dient afgestemd te worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met Helixate NexGen het hele leven nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer Helixate NexGen 1000 IE heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Ga direct door met uw volgende dosis en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts voorgeschreven.
- **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Helixate NexGen zonder overleg met uw arts.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u Helixate NexGen gebruikt de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoelighedsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Totale lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij niet eerder behandelde patiënten

Vaak:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- uitslag/jeukende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Soms:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij eerder behandelde patiënten

Zelden:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend:

er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden

- smaakstoornis (dysgeusie)

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Antilichamen (remmers)

De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Het kan zijn dat uw arts testen wil uitvoeren om de ontwikkeling van remmers in de gaten te houden.

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een bijwerking, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan dit eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt

worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie, gesteriliseerd.

Hoe ziet Helixate NexGen 1000 IE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Helixate NexGen 1000 IE wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking Helixate NexGen 1000 IE.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Helixate NexGen 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Helixate NexGen 2000 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Helixate NexGen 2000 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Helixate NexGen 2000 IE bevat het actieve bestanddeel humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

De injectieflacon bevat een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje', en water voor injectie dat gebruikt moet worden om de inhoud van de injectieflacon te bereiden.

De flacon met poeder bevat 2000 IE (Internationale Eenheden) octocog alfa. Na reconstitutie met het water voor injectie bevat elke flacon 400 IE/ml octocog alfa.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met dit middel

- Wanneer u beklemming op de borst krijgt, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.
- Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.
- Wanneer de bloeding bij u niet onder controle wordt gekregen met uw gebruikelijke dosis van dit middel, raadpleeg uw arts dan direct. Het kan zijn dat u factor VIII-remmers heeft ontwikkeld; uw arts kan dan onderzoek doen om dit te bevestigen. Factor VIII-remmers zijn antilichamen in het bloed die de door u gebruikte factor VIII neutraliseren, waardoor deze minder effectief wordt in het voorkómen en onder controle krijgen van de bloeding.
- Indien u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- Indien men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft, vertel dit dan uw arts of apotheker.
- Indien u voor de toediening van Helixate NexGen een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast Helixate NexGen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van Helixate NexGen gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

Helixate NexGen 2000 IE bevat natrium

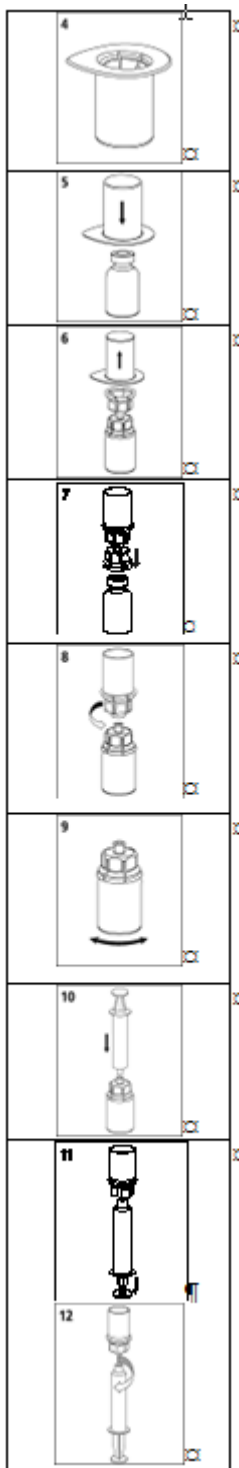
Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit middel is alleen bestemd voor toediening direct in de bloedbaan en dient binnen 3 uur na bereiding te worden toegediend.

- De bereiding en toediening moeten plaatsvinden onder aseptische omstandigheden (dat wil zeggen schoon en kiemvrij). Gebruik voor de bereiding en toediening alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde toedieningsset. Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.
- U moet het bereide product filtreren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt gedaan door de Mix2Vial-adapter te gebruiken.
- Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de volgende instructies als leidraad.

Reconstitutie en toediening



1. Was uw handen goed met zeep en warm water.
2. Verwarm beide ongeopende injectieflacons in uw handen tot een aangename temperatuur (niet > 37 °C).
3. Verwijder de beschermkapjes van beide injectieflacons (van product en oplosmiddel), ontsmet de rubber stoppen met een antisepticum en laat drogen alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.
4. Open de Mix2Vial verpakking door de folie los te maken. De Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking halen.
5. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke ondergrond en houd de flacon stevig vast. Pak de Mix2Vial en de blisterverpakking vast en duw de punt van het blauwe uiteinde van de adapter **recht naar beneden** door de stop van de flacon met oplosmiddel.
6. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de set bij de rand vast te houden en **recht** naar boven te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial van de flacon met oplosmiddel losmaakt.
7. Plaats de productflacon op een stevige, vlakke ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial om, en duw de punt van de transparante adapter **recht naar beneden** door de stop van de productflacon. Het oplosmiddel stroomt dan automatisch in de productflacon.
8. Houd de productkant van de Mix2Vial set met de ene hand vast en de oplosmiddellkant met de andere hand en schroef de set voorzichtig uit elkaar in twee delen. Gooi de oplosmiddelflacon met daaraan vast het blauwe Mix2Vial verbindingsstuk weg.
9. De productflacon met de transparante adapter voorzichtig ronddraaien tot het product volledig is opgelost. Niet schudden. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of hij niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.
10. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de productflacon rechtop en maak de spuit vast aan de Luer Lock-aansluiting van de Mix2Vial. Spuit de lucht in de productflacon.
11. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger ingedrukt blijft en trek de oplossing op door zachtjes aan de zuiger te trekken.
12. Zodra de oplossing is overgeheveld, neemt u de cilinder van de spuit (met de zuiger naar beneden) stevig vast. Schroef de transparante Mix2Vial adapter los van de spuit. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.
13. Leg de stuwband (= tourniquet) aan.
14. Kies de plaats van injectie en desinfecteer deze.
15. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.
16. Laat bloed terugvloeien naar het open uiteinde van de aderpunctieset (vlindernaald) en bevestig dan de wegwerpspuit

- met de oplossing. Zorg ervoor dat er geen bloed in de wegwerpspuit komt.
17. Maak de stuwband (= tourniquet) los.
 18. Spuit de oplossing over een periode van enkele minuten in de ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid van toediening moet afgestemd worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).
 19. Indien hierna nog een dosis moet worden toegediend, gebruik dan een nieuwe wegwerpspuit met product, klaargemaakt zoals hierboven beschreven.
 20. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en wegwerpspuit. Druk een doekje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak het wondje tenslotte af met een klein drukverband.

Behandeling van een bloeding

Hoeveel Helixate NexGen 2000 IE u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren zoals uw gewicht, de ernst van uw hemofilie, waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is, of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is en het factor VIII-niveau dat nodig is.

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen alsook hoe vaak u dit moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen.

Hij/zij dient de toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie van dit middel altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan de berekende dosis, vooral bij de eerste dosis.

Preventie van bloedingen

Wanneer u Helixate NexGen gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de behandeling door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen. Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven. Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts. Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Toedieningssnelheid

Dit middel dient direct in de bloedbaan te worden geïnjecteerd over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid dient afgestemd te worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met Helixate NexGen het hele leven nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer Helixate NexGen 2000 IE heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Ga direct door met uw volgende dosis en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts voorgeschreven.
- **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Helixate NexGen zonder overleg met uw arts.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u Helixate NexGen gebruikt de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoeligheidsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Totale lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij niet eerder behandelde patiënten

Vaak:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- uitslag/jeukende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Soms:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij eerder behandelde patiënten

Zelden:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend:

er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden

- smaakstoornis (dysgeusie)

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Antilichamen (remmers)

De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Het kan zijn dat uw arts testen wil uitvoeren om de ontwikkeling van remmers in de gaten te houden.

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een bijwerking, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan dit eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt

worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, poly sorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie, gesteriliseerd.

Hoe ziet Helixate NexGen 2000 IE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Helixate NexGen 2000 IE wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking Helixate NexGen 2000 IE.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Helixate NexGen 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Helixate NexGen 3000 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Helixate NexGen 3000 IE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Helixate NexGen 3000 IE bevat het actieve bestanddeel humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

Helixate NexGen wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

De injectieflacon bevat een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje', en water voor injectie dat gebruikt moet worden om de inhoud van de injectieflacon te bereiden.

De flacon met poeder bevat 3000 IE (Internationale Eenheden) octocog alfa. Na reconstitutie met het water voor injectie bevat elke flacon 600 IE/ml octocog alfa.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met dit middel

- Wanneer u beklemming op de borst krijgt, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.
- Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.
- Wanneer de bloeding bij u niet onder controle wordt gekregen met uw gebruikelijke dosis van dit middel, raadpleeg uw arts dan direct. Het kan zijn dat u factor VIII-remmers heeft ontwikkeld; uw arts kan dan onderzoek doen om dit te bevestigen. Factor VIII-remmers zijn antilichamen in het bloed die de door u gebruikte factor VIII neutraliseren, waardoor deze minder effectief wordt in het voorkómen en onder controle krijgen van de bloeding.
- Indien u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- Indien men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft, vertel dit dan uw arts of apotheker.
- Indien u voor de toediening van Helixate NexGen een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast Helixate NexGen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van Helixate NexGen gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

Helixate NexGen 3000 IE bevat natrium

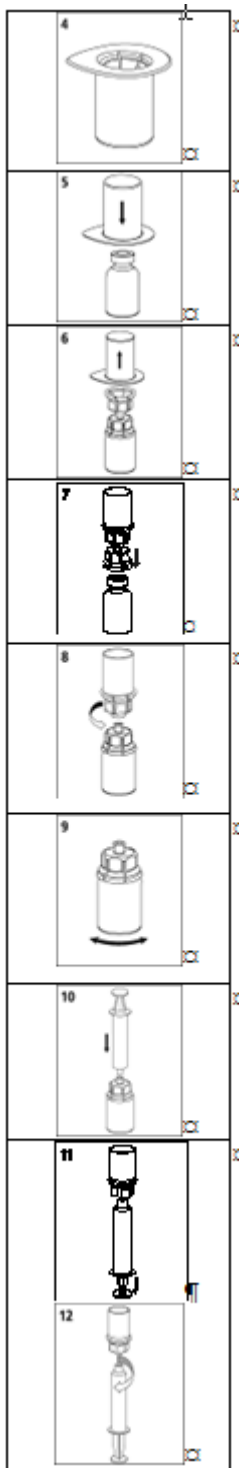
Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit middel is alleen bestemd voor toediening direct in de bloedbaan en dient binnen 3 uur na bereiding te worden toegediend.

- De bereiding en toediening moeten plaatsvinden onder aseptische omstandigheden (dat wil zeggen schoon en kiemvrij). Gebruik voor de bereiding en toediening alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde toedieningsset. Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.
- U moet het bereide product filtreren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt gedaan door de Mix2Vial-adapter te gebruiken.
- Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de volgende instructies als leidraad.

Reconstitutie en toediening



1. Was uw handen goed met zeep en warm water.
2. Verwarm beide ongeopende injectieflacons in uw handen tot een aangename temperatuur (niet > 37 °C).
3. Verwijder de beschermkapjes van beide injectieflacons (van product en oplosmiddel), ontsmet de rubber stoppen met een antisepticum en laat drogen alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.
4. Open de Mix2Vial verpakking door de folie los te maken. De Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking halen.
5. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke ondergrond en houd de flacon stevig vast. Pak de Mix2Vial en de blisterverpakking vast en duw de punt van het blauwe uiteinde van de adapter **recht naar beneden** door de stop van de flacon met oplosmiddel.
6. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de set bij de rand vast te houden en **recht** naar boven te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial van de flacon met oplosmiddel losmaakt.
7. Plaats de productflacon op een stevige, vlakke ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial om, en duw de punt van de transparante adapter **recht naar beneden** door de stop van de productflacon. Het oplosmiddel stroomt dan automatisch in de productflacon.
8. Houd de productkant van de Mix2Vial set met de ene hand vast en de oplosmiddellkant met de andere hand en schroef de set voorzichtig uit elkaar in twee delen. Gooi de oplosmiddelflacon met daaraan vast het blauwe Mix2Vial verbindingsstuk weg.
9. De productflacon met de transparante adapter voorzichtig ronddraaien tot het product volledig is opgelost. Niet schudden. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of hij niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.
10. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de productflacon rechtop en maak de spuit vast aan de Luer Lock-aansluiting van de Mix2Vial. Spuit de lucht in de productflacon.
11. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger ingedrukt blijft en trek de oplossing op door zachtjes aan de zuiger te trekken.
12. Zodra de oplossing is overgeheveld, neemt u de cilinder van de spuit (met de zuiger naar beneden) stevig vast. Schroef de transparante Mix2Vial adapter los van de spuit. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.
13. Leg de stuwband (= tourniquet) aan.
14. Kies de plaats van injectie en desinfecteer deze.
15. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.
16. Laat bloed terugvloeien naar het open uiteinde van de aderpunctieset (vlindernaald) en bevestig dan de wegwerpspuit

- met de oplossing. Zorg ervoor dat er geen bloed in de wegwerpspuit komt.
17. Maak de stuwband (= tourniquet) los.
 18. Spuit de oplossing over een periode van enkele minuten in de ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid van toediening moet afgestemd worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).
 19. Indien hierna nog een dosis moet worden toegediend, gebruik dan een nieuwe wegwerpspuit met product, klaargemaakt zoals hierboven beschreven.
 20. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en wegwerpspuit. Druk een doekje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak het wondje tenslotte af met een klein drukverband.

Behandeling van een bloeding

Hoeveel Helixate NexGen 3000 IE u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren zoals uw gewicht, de ernst van uw hemofilie, waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is, of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is en het factor VIII-niveau dat nodig is.

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen alsook hoe vaak u dit moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen.

Hij/zij dient de toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie van dit middel altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan de berekende dosis, vooral bij de eerste dosis.

Preventie van bloedingen

Wanneer u Helixate NexGen gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de behandeling door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen. Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven. Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts. Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Toedieningssnelheid

Dit middel dient direct in de bloedbaan te worden geïnjecteerd over een periode van enkele minuten. De toedieningssnelheid dient afgestemd te worden op wat als prettig wordt ervaren (maximale toedieningssnelheid: 2 ml/min).

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met Helixate NexGen het hele leven nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer Helixate NexGen 3000 IE heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Ga direct door met uw volgende dosis en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts voorgeschreven.
- **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Helixate NexGen zonder overleg met uw arts.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u Helixate NexGen gebruikt de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoelighedsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Totale lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak:

kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij niet eerder behandelde patiënten

Vaak:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- uitslag/jeukende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Soms:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- vorming van neutraliserende antistoffen tegen factor VIII (remmers) bij eerder behandelde patiënten

Zelden:

kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend:

er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden

- smaakstoornis (dysgeusie)

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Antilichamen (remmers)

De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Het kan zijn dat uw arts testen wil uitvoeren om de ontwikkeling van remmers in de gaten te houden.

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een bijwerking, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan dit eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt

worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humaan recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, poly sorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie, gesteriliseerd.

Hoe ziet Helixate NexGen 3000 IE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Helixate NexGen 3000 IE wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking Helixate NexGen 3000 IE.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).