

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu Helixate NexGen 250 j.m zawiera około 100 j.m. (250 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu Helixate NexGen wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

I.
$$\text{Wymagana dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany przyrost czynnika VIII (\% \text{ wartości prawidłowej})} \times 0,5$$

II.
$$\text{Spodziewany przyrost czynnika VIII (\% wartości prawidłowej)} = \frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. Helixate NexGen zawiera niewielką ilość polisorbátu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu Helixate NexGen to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Helixate NexGen u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem Helixate NexGen. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Helixate NexGen należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt Helixate NexGen może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu Helixate NexGen mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora. W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Helixate NexGen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu Helixate NexGen z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu Helixate NexGen na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat Helixate NexGen powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Helixate NexGen nie ma o wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości i dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leżeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leżeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano Helixate NexGen do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych Helixate NexGen doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania Helixate NexGen (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach porejestrowych z Helixate NexGen, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu Helixate NexGen są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że Helixate NexGen może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt Helixate NexGen był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem Helixate NexGen, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu Helixate NexGen. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu Helixate NexGen, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu Helixate NexGen do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu Helixate NexGen nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu Helixate NexGen, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu Helixate NexGen w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna

Sodu chlorek

Wapnia chlorek

Histydyna

Polisorbat 80

Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Należy podawać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów, ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji rekombinowanego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia do wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu Helixate NexGen zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem (10 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy halogenobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem (6 ml fiolka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- dodatkowe opakowanie zawierające:
 - 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 zestaw do wklucia dożylnego,
 - 1 strzykawkę 5 ml jednorazowego użytku,
 - 2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu Helixate NexGen.

Proszek Helixate NexGen należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań), używając dostarczonego Mix2Vial - jałowego urządzenia do transferu z filtrem. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu. Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu Helixate NexGen, jeśli zawiera on widzialne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu, roztwór wprowadza się do jałowej strzykawki jednorazowej przez Mix2Vial - urządzenie do transferu z filtrem (oba dostarczone wraz z produktem). Produkt Helixate NexGen należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu Helixate NexGen 500 j.m zawiera około 200 j.m. (500 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu Helixate NexGen wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) × pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) × 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. Helixate NexGen zawiera niewielką ilość polisorbátu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu Helixate NexGen to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Helixate NexGen u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem Helixate NexGen. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Helixate NexGen należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt Helixate NexGen może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu Helixate NexGen mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII.

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora. W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Helixate NexGen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu Helixate NexGen z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu Helixate NexGen na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat Helixate NexGen powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Helixate NexGen nie ma o wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano Helixate NexGen do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych Helixate NexGen

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania Helixate NexGen (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach porejestrowych z Helixate NexGen, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu Helixate NexGen są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że Helixate NexGen może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt Helixate NexGen był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem Helixate NexGen, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu Helixate NexGen. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu Helixate NexGen, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu Helixate NexGen do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu Helixate NexGen nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu Helixate NexGen, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu Helixate NexGen w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Należy podawać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów, ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji rekombinowanego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia do wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu Helixate NexGen zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem (10 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy halogenobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem (6 ml fiolka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- dodatkowe opakowanie zawierające:
 - 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 zestaw do wklucia dożylnego,
 - 1 strzykawkę 5 ml jednorazowego użytku,
 - 2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu Helixate NexGen.

Proszek Helixate NexGen należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań), używając dostarczonego Mix2Vial - jałowego urządzenia do transferu z filtrem. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu. Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu Helixate NexGen, jeśli zawiera on widzialne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu, roztwór wprowadza się do jałowej strzykawki jednorazowej przez Mix2Vial - urządzenie do transferu z filtrem (oba dostarczone wraz z produktem). Produkt Helixate NexGen należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu Helixate NexGen 1000 j.m zawiera około 400 j.m. (1000 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu Helixate NexGen wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) × pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) × 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. Helixate NexGen zawiera niewielką ilość polisorbátu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu Helixate NexGen to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Helixate NexGen u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem Helixate NexGen. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Helixate NexGen należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt Helixate NexGen może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu Helixate NexGen mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII.

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora. W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Helixate NexGen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu Helixate NexGen z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu Helixate NexGen na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat Helixate NexGen powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Helixate NexGen nie ma o wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej lečení pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie lečení pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano Helixate NexGen do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych Helixate NexGen

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania Helixate NexGen (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z Helixate NexGen, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu Helixate NexGen są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że Helixate NexGen może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt Helixate NexGen był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem Helixate NexGen, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu Helixate NexGen. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu Helixate NexGen, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu Helixate NexGen do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu Helixate NexGen nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu Helixate NexGen, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu Helixate NexGen w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna

Sodu chlorek

Wapnia chlorek

Histydyna

Polisorbat 80

Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Należy podawać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów, ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji rekombinowanego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia do wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu Helixate NexGen zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy halogenobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem (6 ml fiołka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- dodatkowe opakowanie zawierające:
 - 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 zestaw do wklucia dożylnego,
 - 1 strzykawkę 5 ml jednorazowego użytku,
 - 2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu Helixate NexGen.

Proszek Helixate NexGen należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań), używając dostarczonego Mix2Vial - jałowego urządzenia do transferu z filtrem. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu. Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu Helixate NexGen, jeśli zawiera on widzialne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu, roztwór wprowadza się do jałowej strzykawki jednorazowej przez Mix2Vial - urządzenie do transferu z filtrem (oba dostarczone wraz z produktem). Produkt Helixate NexGen należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu Helixate NexGen 2000 j.m zawiera około 400 j.m. (2000 ml/5,0 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu Helixate NexGen wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) × pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) × 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. Helixate NexGen zawiera niewielką ilość polisorbátu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu Helixate NexGen to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Helixate NexGen u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem Helixate NexGen. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Helixate NexGen należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt Helixate NexGen może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensiem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu Helixate NexGen mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII.

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora. W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Helixate NexGen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu Helixate NexGen z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu Helixate NexGen na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat Helixate NexGen powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Helixate NexGen nie ma o wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej lečení pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie lečení pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano Helixate NexGen do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych Helixate NexGen

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania Helixate NexGen (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z Helixate NexGen, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu Helixate NexGen są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że Helixate NexGen może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt Helixate NexGen był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem Helixate NexGen, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu Helixate NexGen. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu Helixate NexGen, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu Helixate NexGen do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu Helixate NexGen nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu Helixate NexGen, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu Helixate NexGen w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna

Sodu chlorek

Wapnia chlorek

Histydyna

Polisorbat 80

Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Należy podawać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów, ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji rekombinowanego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia do wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu Helixate NexGen zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy halogenobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem (6 ml fiołka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- dodatkowe opakowanie zawierające:
 - 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 zestaw do wklucia dożylnego,
 - 1 strzykawkę 5 ml jednorazowego użytku,
 - 2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu Helixate NexGen.

Proszek Helixate NexGen należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (5,0 ml wody do wstrzykiwań), używając dostarczonego Mix2Vial - jałowego urządzenia do transferu z filtrem. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu. Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu Helixate NexGen, jeśli zawiera on widzialne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu, roztwór wprowadza się do jałowej strzykawki jednorazowej przez Mix2Vial - urządzenie do transferu z filtrem (oba dostarczone wraz z produktem). Produkt Helixate NexGen należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu Helixate NexGen 3000 j.m zawiera około 600 j.m. (3000 ml/5,0 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu Helixate NexGen wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. Helixate NexGen zawiera niewielką ilość polisorbátu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu Helixate NexGen to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Helixate NexGen u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem Helixate NexGen. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Helixate NexGen należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt Helixate NexGen może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensiem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu Helixate NexGen mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII.

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora. W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Helixate NexGen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu Helixate NexGen z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu Helixate NexGen na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat Helixate NexGen powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Helixate NexGen nie ma o wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano Helixate NexGen do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych Helixate NexGen

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania Helixate NexGen (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z Helixate NexGen, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu Helixate NexGen są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że Helixate NexGen może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt Helixate NexGen był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem Helixate NexGen, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu Helixate NexGen. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu Helixate NexGen, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu Helixate NexGen do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu Helixate NexGen nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu Helixate NexGen, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu Helixate NexGen w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Należy podawać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów, ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji rekombinowanego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia do wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu Helixate NexGen zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy halogenobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem (6 ml fiołka z przezroczystego szkła typu 1 z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej bez lateksu i aluminiowym kapsłem)
- dodatkowe opakowanie zawierające:
 - 1 urządzenie do transferu z filtrem 20/20 [Mix2Vial],
 - 1 zestaw do wklucia dożylnego,
 - 1 strzykawkę 5 ml jednorazowego użytku,
 - 2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu Helixate NexGen.

Proszek Helixate NexGen należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (5,0 ml wody do wstrzykiwań), używając dostarczonego Mix2Vial - jałowego urządzenia do transferu z filtrem. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu. Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu Helixate NexGen, jeśli zawiera on widzialne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu, roztwór wprowadza się do jałowej strzykawki jednorazowej przez Mix2Vial - urządzenie do transferu z filtrem (oba dostarczone wraz z produktem). Produkt Helixate NexGen należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Helixate NexGen 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Helixate NexGen 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Helixate NexGen 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczenia preparatu Helixate NexGen, zobacz ulotka dodana do opakowania. Użyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Helixate NexGen 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/002

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Helixate NexGen 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Helixate NexGen 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczenia preparatu Helixate NexGen, zobacz ulotka dodana do opakowania. Użyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Helixate NexGen 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/003

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Helixate NexGen 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Helixate NexGen 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczenia preparatu Helixate NexGen, zobacz ulotka dodana do opakowania. Użyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 5,0 ml wody do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/004

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Helixate NexGen 2000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Helixate NexGen 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZAWIERAJĄCA 5,0 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczenia preparatu Helixate NexGen, zobacz ulotka dodana do opakowania. Użyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,0 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helixate NexGen 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka zawierająca 5,0 ml wody do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/144/005

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Helixate NexGen 3000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Helixate NexGen 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA ZAWIERAJĄCA 5,0 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczenia preparatu Helixate NexGen, zobacz ulotka dodana do opakowania. Użyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,0 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Helixate NexGen 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Helixate NexGen 250 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 250 j.m.
3. Jak stosować lek Helixate NexGen 250 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 250 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Helixate NexGen 250 j.m. i w jakim celu się go stosuje

Helixate NexGen 250 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek Helixate NexGen jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłkę, jak również wodę do wstrzykiwań do użycia do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 250 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 100 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 250 j.m.

Kiedy nie stosować leku Helixate NexGen 250 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Helixate NexGen 250 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Helixate NexGen 250 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku Helixate NexGen wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i Helixate NexGen 250 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Helixate NexGen 250 j.m. zawiera sól

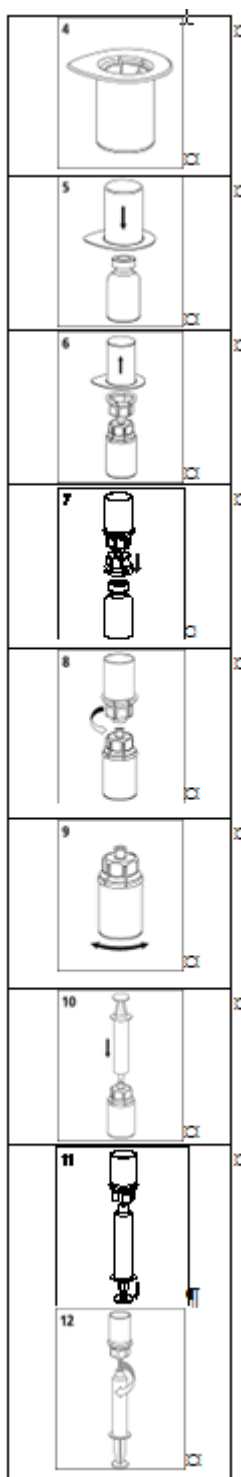
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Helixate NexGen 250 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Roztwór nie nadaje się do użycia, jeżeli po przygotowaniu jest mętny lub zawiera widoczne nierozpuszczone cząstki. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki do odpowiedniej temperatury (nie przekraczając 37°C).
3. Upewnić się, że kapturki ochronne są usunięte z fiolki z produktem i z fiolki z rozpuszczalnikiem. Każdy z gumowych korków dokładnie zdezynfekować, przecierając gazikiem z płynem antyseptycznym. Przed otwarciem opakowania Mix2Vial, zawierającego urządzenie transferowe, upewnić się, że powierzchnia gumowych korków jest sucha.
4. Usunąć wieczko z opakowania Mix2Vial. **Nie** wyjmować Mix2Vial z blistra!
5. Fiolkę z rozpuszczalnikiem trzymając mocno postawić na równej i czystej powierzchni. Wziąć Mix2Vial z blistrem, umieścić centralnie nad fiolką z wodą i wcisnąć kołec końca niebieskiego łącznika **pionowo w dół zdecydowanym ruchem** w korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
6. Ostrożnie usunąć blister Mix2Vial, trzymając za krawędź i ciągnąc **pionowo** do góry. Upewnić się, że połączone z fiolką urządzenie transferowe pozostało na miejscu, a usunięto tylko blister.
7. Fiolkę z produktem postawić na równej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem wraz z przyłączonym Mix2Vial i zdecydowanym ruchem wcisnąć kołec końca przezroczystego łącznika **pionowo w dół** w gumowy korek fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik automatycznie przepłynie do fiolki z proszkiem.
8. Jedną ręką chwycić Mix2Vial od strony fiolki z produktem i drugą ręką chwycić od strony fiolki z rozpuszczalnikiem i ostrożnie rozkręcić na dwie części. Wyrzucić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym niebieskim łącznikiem Mix2Vial.
9. Delikatnie obracać fiolkę z produktem z przyłączonym przezroczystym łącznikiem, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Nie wstrząsać. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
10. Wciągnąć powietrze do pustej, sterylnej strzykawki. Przyłączyć strzykawkę do złącza luer lock urządzenia Mix2Vial, podczas gdy fiolka z produktem jest w pozycji pionowej. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.
11. Trzymając tłok strzykawki wciśnięty, obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem. Nabrać roztwór do strzykawki poprzez powolne odciągnięcie tłoka strzykawki.
12. Po nabraniu roztworu do strzykawki, uważnie trzymać całą strzykawkę wraz z tłokiem (tłok strzykawki skierowany do dołu) i ostrożnie odłączyć przezroczysty łącznik Mix2Vial od strzykawki. Przytrzymać strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie było powietrza.
13. Założyć opaskę uciskową.
14. Określić i odkazić miejsce wstrzyknięcia.
15. Nakłuć żyłę i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego przy pomocy plastra.

16. Pozwolić, aby krew wypłynęła przez otwarty koniec zestawu do wkłucia dożylnego a następnie podłączyć strzykawkę z roztworem. Upewnić się, że krew nie weszła do koncentratu.
17. Usunąć opaskę uciskową.
18. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
19. W przypadku konieczności podania kolejnej dawki, należy użyć nowej strzykawki i przygotować roztwór według powyższej instrukcji.
20. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku Helixate NexGen 250 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku Helixate NexGen w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokoгу alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądany poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem Helixate NexGen prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Helixate NexGen 250 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu Helixate NexGen 250 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Helixate NexGen 250 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Helixate NexGen 250 j.m.

Nie przerywać stosowania Helixate NexGen bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku Helixate NexGen, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często:

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników:

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodne obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 250 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce

z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Helixate NexGen 250 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek Helixate NexGen 250 j.m. i co zawiera opakowanie

Helixate NexGen dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu Helixate NexGen 250 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Helixate NexGen 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Helixate NexGen 500 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 500 j.m.
3. Jak stosować lek Helixate NexGen 500 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 500 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Helixate NexGen 500 j.m. i w jakim celu się go stosuje

Helixate NexGen 500 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek Helixate NexGen jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłkę, jak również wodę do wstrzykiwań do użycia do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 500 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 200 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 500 j.m.

Kiedy nie stosować leku Helixate NexGen 500 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Helixate NexGen 500 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Helixate NexGen 500 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku Helixate NexGen wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i Helixate NexGen 500 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Helixate NexGen 500 j.m. zawiera sól

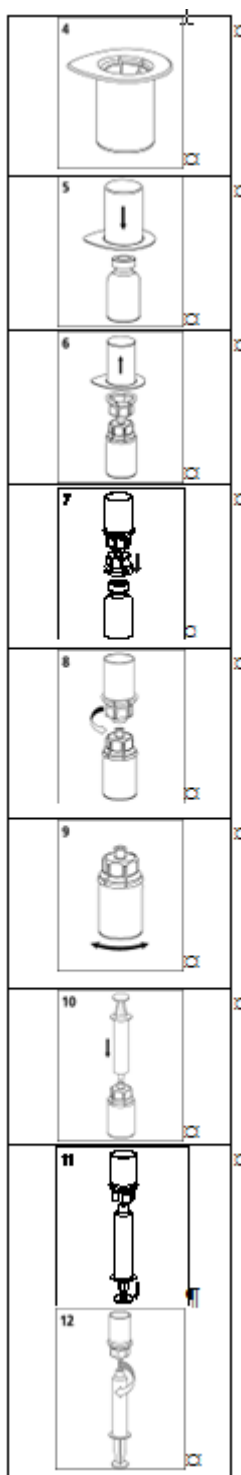
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Helixate NexGen 500 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Roztwór nie nadaje się do użycia, jeżeli po przygotowaniu jest mętny lub zawiera widoczne nierozpuszczone cząstki. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki do odpowiedniej temperatury (nie przekraczając 37°C).
3. Upewnić się, że kapturki ochronne są usunięte z fiolki z produktem i z fiolki z rozpuszczalnikiem. Każdy z gumowych korków dokładnie zdezynfekować, przecierając gazikiem z płynem antyseptycznym. Przed otwarciem opakowania Mix2Vial, zawierającego urządzenie transferowe, upewnić się, że powierzchnia gumowych korków jest sucha.
4. Usunąć wieczko z opakowania Mix2Vial. **Nie** wyjmować Mix2Vial z blistra!
5. Fiolkę z rozpuszczalnikiem trzymając mocno postawić na równej i czystej powierzchni. Wziąć Mix2Vial z blistrem, umieścić centralnie nad fiolką z wodą i wcisnąć kołec końca niebieskiego łącznika **pionowo w dół zdecydowanym ruchem** w korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
6. Ostrożnie usunąć blister Mix2Vial, trzymając za krawędź i ciągnąc **pionowo** do góry. Upewnić się, że połączone z fiolką urządzenie transferowe pozostało na miejscu, a usunięto tylko blister.
7. Fiolkę z produktem postawić na równej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem wraz z przyłączonym Mix2Vial i zdecydowanym ruchem wcisnąć kołec końca przezroczystego łącznika **pionowo w dół** w gumowy korek fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik automatycznie przepłynie do fiolki z proszkiem.
8. Jedną ręką chwycić Mix2Vial od strony fiolki z produktem i drugą ręką chwycić od strony fiolki z rozpuszczalnikiem i ostrożnie rozkręcić na dwie części. Wyrzucić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym niebieskim łącznikiem Mix2Vial.
9. Delikatnie obracać fiolkę z produktem z przyłączonym przezroczystym łącznikiem, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Nie wstrząsać. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
10. Wciągnąć powietrze do pustej, sterylnej strzykawki. Przyłączyć strzykawkę do złącza luer lock urządzenia Mix2Vial, podczas gdy fiolka z produktem jest w pozycji pionowej. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.
11. Trzymając tłok strzykawki wciśnięty, obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem. Nabrać roztwór do strzykawki poprzez powolne odciągnięcie tłoka strzykawki.
12. Po nabraniu roztworu do strzykawki, uważnie trzymać całą strzykawkę wraz z tłokiem (tłok strzykawki skierowany do dołu) i ostrożnie odłączyć przezroczysty łącznik Mix2Vial od strzykawki. Przytrzymać strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie było powietrza.
13. Założyć opaskę uciskową.
14. Określić i odkazić miejsce wstrzyknięcia.
15. Nakłuć żyłę i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego przy pomocy plastra.

16. Pozwolić, aby krew wypłynęła przez otwarty koniec zestawu do wkłucia dożylnego a następnie podłączyć strzykawkę z roztworem. Upewnić się, że krew nie weszła do koncentratu.
17. Usunąć opaskę uciskową.
18. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
19. W przypadku konieczności podania kolejnej dawki, należy użyć nowej strzykawki i przygotować roztwór według powyższej instrukcji.
20. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku Helixate NexGen 500 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku Helixate NexGen w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokoğu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem Helixate NexGen prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Helixate NexGen 500 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu Helixate NexGen 500 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Helixate NexGen 500 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Helixate NexGen 500 j.m.

Nie przerywać stosowania Helixate NexGen bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku Helixate NexGen, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często:

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników:

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodne obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 500 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce

z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Helixate NexGen 500 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (patrz koniec punktu 2).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek Helixate NexGen 500 j.m. i co zawiera opakowanie

Helixate NexGen dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu Helixate NexGen 500 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Helixate NexGen 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Helixate NexGen 1000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 1000 j.m.
3. Jak stosować lek Helixate NexGen 1000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 1000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Helixate NexGen 1000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

Helixate NexGen 1000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek Helixate NexGen jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłkę, jak również wodę do wstrzykiwań do użycia do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 1000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 400 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 1000 j.m.

Kiedy nie stosować leku Helixate NexGen 1000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Helixate NexGen 1000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Helixate NexGen 1000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku Helixate NexGen wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i Helixate NexGen 1000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Helixate NexGen 1000 j.m. zawiera sól

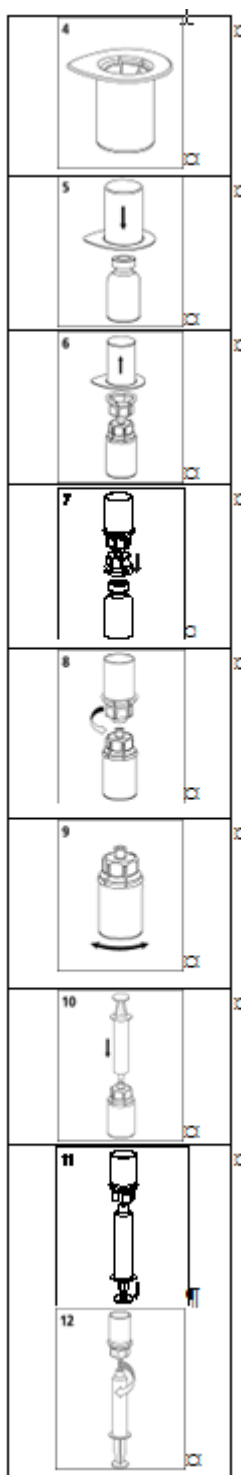
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Helixate NexGen 1000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Roztwór nie nadaje się do użycia, jeżeli po przygotowaniu jest mętny lub zawiera widoczne nierozpuszczone cząstki. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki do odpowiedniej temperatury (nie przekraczając 37°C).
3. Upewnić się, że kapturki ochronne są usunięte z fiolki z produktem i z fiolki z rozpuszczalnikiem. Każdy z gumowych korków dokładnie zdezynfekować, przecierając gazikiem z płynem antyseptycznym. Przed otwarciem opakowania Mix2Vial, zawierającego urządzenie transferowe, upewnić się, że powierzchnia gumowych korków jest sucha.
4. Usunąć wieczko z opakowania Mix2Vial. **Nie** wyjmować Mix2Vial z blistra!
5. Fiolkę z rozpuszczalnikiem trzymając mocno postawić na równej i czystej powierzchni. Wziąć Mix2Vial z blistrem, umieścić centralnie nad fiolką z wodą i wcisnąć kołec końca niebieskiego łącznika **pionowo w dół zdecydowanym ruchem** w korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
6. Ostrożnie usunąć blister Mix2Vial, trzymając za krawędź i ciągnąc **pionowo** do góry. Upewnić się, że połączone z fiolką urządzenie transferowe pozostało na miejscu, a usunięto tylko blister.
7. Fiolkę z produktem postawić na równej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem wraz z przyłączonym Mix2Vial i zdecydowanym ruchem wcisnąć kołec końca przezroczystego łącznika **pionowo w dół** w gumowy korek fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik automatycznie przepłynie do fiolki z proszkiem.
8. Jedną ręką chwycić Mix2Vial od strony fiolki z produktem i drugą ręką chwycić od strony fiolki z rozpuszczalnikiem i ostrożnie rozkręcić na dwie części. Wyrzucić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym niebieskim łącznikiem Mix2Vial.
9. Delikatnie obracać fiolkę z produktem z przyłączonym przezroczystym łącznikiem, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Nie wstrząsać. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
10. Wciągnąć powietrze do pustej, sterylnej strzykawki. Przyłączyć strzykawkę do złącza luer lock urządzenia Mix2Vial, podczas gdy fiolka z produktem jest w pozycji pionowej. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.
11. Trzymając tłok strzykawki wciśnięty, obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem. Nabrać roztwór do strzykawki poprzez powolne odciągnięcie tłoka strzykawki.
12. Po nabraniu roztworu do strzykawki, uważnie trzymać całą strzykawkę wraz z tłokiem (tłok strzykawki skierowany do dołu) i ostrożnie odłączyć przezroczysty łącznik Mix2Vial od strzykawki. Przytrzymać strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie było powietrza.
13. Założyć opaskę uciskową.
14. Określić i odkazić miejsce wstrzyknięcia.
15. Nakłuć żyłę i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego przy pomocy plastra.

16. Pozwolić, aby krew wypłynęła przez otwarty koniec zestawu do wkłucia dożylnego a następnie podłączyć strzykawkę z roztworem. Upewnić się, że krew nie weszła do koncentratu.
17. Usunąć opaskę uciskową.
18. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
19. W przypadku konieczności podania kolejnej dawki, należy użyć nowej strzykawki i przygotować roztwór według powyższej instrukcji.
20. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku Helixate NexGen 1000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku Helixate NexGen w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokoğu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem Helixate NexGen prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Helixate NexGen 1000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu Helixate NexGen 1000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Helixate NexGen 1000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Helixate NexGen 1000 j.m.

Nie przerywać stosowania Helixate NexGen bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku Helixate NexGen, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często:

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników:

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodne obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 1000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce

z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Helixate NexGen 1000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (patrz koniec punktu 2).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek Helixate NexGen 1000 j.m. i co zawiera opakowanie

Helixate NexGen dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu Helixate NexGen 1000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Helixate NexGen 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Helixate NexGen 2000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 2000 j.m.
3. Jak stosować lek Helixate NexGen 2000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 2000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Helixate NexGen 2000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

Helixate NexGen 2000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek Helixate NexGen jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłkę, jak również wodę do wstrzykiwań do użycia do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 2000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 400 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 2000 j.m.

Kiedy nie stosować leku Helixate NexGen 2000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Helixate NexGen 2000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Helixate NexGen 2000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku Helixate NexGen wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i Helixate NexGen 2000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Helixate NexGen 2000 j.m. zawiera sól

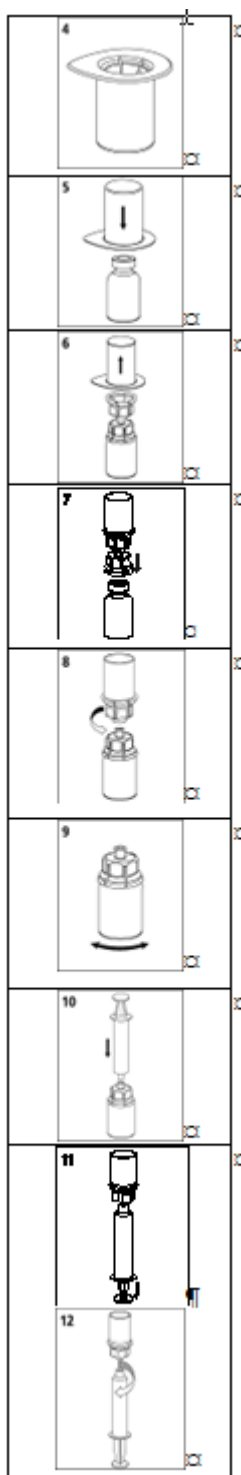
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Helixate NexGen 2000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Roztwór nie nadaje się do użycia, jeżeli po przygotowaniu jest mętny lub zawiera widoczne nierozpuszczone cząstki. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki do odpowiedniej temperatury (nie przekraczając 37°C).
3. Upewnić się, że kapturki ochronne są usunięte z fiolki z produktem i z fiolki z rozpuszczalnikiem. Każdy z gumowych korków dokładnie zdezynfekować, przecierając gazikiem z płynem antyseptycznym. Przed otwarciem opakowania Mix2Vial, zawierającego urządzenie transferowe, upewnić się, że powierzchnia gumowych korków jest sucha.
4. Usunąć wieczko z opakowania Mix2Vial. **Nie** wyjmować Mix2Vial z blistra!
5. Fiolkę z rozpuszczalnikiem trzymając mocno postawić na równej i czystej powierzchni. Wziąć Mix2Vial z blistrem, umieścić centralnie nad fiolką z wodą i wcisnąć kołec końca niebieskiego łącznika **pionowo w dół** zdecydowanym ruchem w korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
6. Ostrożnie usunąć blister Mix2Vial, trzymając za krawędź i ciągnąc **pionowo** do góry. Upewnić się, że połączone z fiolką urządzenie transferowe pozostało na miejscu, a usunięto tylko blister.
7. Fiolkę z produktem postawić na równej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem wraz z przyłączonym Mix2Vial i zdecydowanym ruchem wcisnąć kołec końca przezroczystego łącznika **pionowo w dół** w gumowy korek fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik automatycznie przepłynie do fiolki z proszkiem.
8. Jedną ręką chwycić Mix2Vial od strony fiolki z produktem i drugą ręką chwycić od strony fiolki z rozpuszczalnikiem i ostrożnie rozkręcić na dwie części. Wyrzucić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym niebieskim łącznikiem Mix2Vial.
9. Delikatnie obracać fiolkę z produktem z przyłączonym przezroczystym łącznikiem, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Nie wstrząsać. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
10. Wciągnąć powietrze do pustej, sterylnej strzykawki. Przyłączyć strzykawkę do złącza luer lock urządzenia Mix2Vial, podczas gdy fiolka z produktem jest w pozycji pionowej. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.
11. Trzymając tłok strzykawki wciśnięty, obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem. Nabrać roztwór do strzykawki poprzez powolne odciągnięcie tłoka strzykawki.
12. Po nabraniu roztworu do strzykawki, uważnie trzymać całą strzykawkę wraz z tłokiem (tłok strzykawki skierowany do dołu) i ostrożnie odłączyć przezroczysty łącznik Mix2Vial od strzykawki. Przytrzymać strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie było powietrza.
13. Założyć opaskę uciskową.
14. Określić i odkazić miejsce wstrzyknięcia.
15. Nakłuć żyłę i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego przy pomocy plastra.

16. Pozwolić, aby krew wypłynęła przez otwarty koniec zestawu do wkłucia dożylnego a następnie podłączyć strzykawkę z roztworem. Upewnić się, że krew nie weszła do koncentratu.
17. Usunąć opaskę uciskową.
18. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
19. W przypadku konieczności podania kolejnej dawki, należy użyć nowej strzykawki i przygotować roztwór według powyższej instrukcji.
20. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku Helixate NexGen 2000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku Helixate NexGen w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokoгу alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądany poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem Helixate NexGen prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Helixate NexGen 2000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu Helixate NexGen 2000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Helixate NexGen 2000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Helixate NexGen 2000 j.m.

Nie przerywać stosowania Helixate NexGen bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku Helixate NexGen, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często:

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników:

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodne obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 2000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce

z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Helixate NexGen 2000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek Helixate NexGen 2000 j.m. i co zawiera opakowanie

Helixate NexGen dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu Helixate NexGen 2000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Helixate NexGen 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Helixate NexGen 3000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 3000 j.m.
3. Jak stosować lek Helixate NexGen 3000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 3000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Helixate NexGen 3000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

Helixate NexGen 3000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek Helixate NexGen jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłkę, jak również wodę do wstrzykiwań do użycia do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 3000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 600 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Helixate NexGen 3000 j.m.

Kiedy nie stosować leku Helixate NexGen 3000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Helixate NexGen 3000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Helixate NexGen 3000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku Helixate NexGen wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i Helixate NexGen 3000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku Helixate NexGen podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Helixate NexGen 3000 j.m. zawiera sól

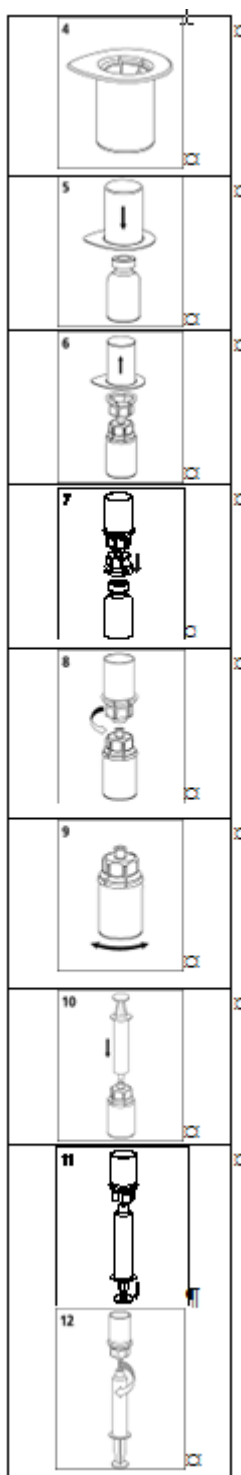
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Helixate NexGen 3000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika Mix2Vial.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Roztwór nie nadaje się do użycia, jeżeli po przygotowaniu jest mętny lub zawiera widoczne nierozpuszczone cząstki. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki do odpowiedniej temperatury (nie przekraczając 37°C).
3. Upewnić się, że kapturki ochronne są usunięte z fiolki z produktem i z fiolki z rozpuszczalnikiem. Każdy z gumowych korków dokładnie zdezynfekować, przecierając gazikiem z płynem antyseptycznym. Przed otwarciem opakowania Mix2Vial, zawierającego urządzenie transferowe, upewnić się, że powierzchnia gumowych korków jest sucha.
4. Usunąć wieczko z opakowania Mix2Vial. **Nie** wyjmować Mix2Vial z blistra!
5. Fiolkę z rozpuszczalnikiem trzymając mocno postawić na równej i czystej powierzchni. Wziąć Mix2Vial z blistrem, umieścić centralnie nad fiolką z wodą i wcisnąć kołec końca niebieskiego łącznika **pionowo w dół** zdecydowanym ruchem w korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
6. Ostrożnie usunąć blister Mix2Vial, trzymając za krawędź i ciągnąc **pionowo** do góry. Upewnić się, że połączone z fiolką urządzenie transferowe pozostało na miejscu, a usunięto tylko blister.
7. Fiolkę z produktem postawić na równej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem wraz z przyłączonym Mix2Vial i zdecydowanym ruchem wcisnąć kołec końca przezroczystego łącznika **pionowo w dół** w gumowy korek fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik automatycznie przepłynie do fiolki z proszkiem.
8. Jedną ręką chwycić Mix2Vial od strony fiolki z produktem i drugą ręką chwycić od strony fiolki z rozpuszczalnikiem i ostrożnie rozkręcić na dwie części. Wyrzucić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym niebieskim łącznikiem Mix2Vial.
9. Delikatnie obracać fiolkę z produktem z przyłączonym przezroczystym łącznikiem, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Nie wstrząsać. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
10. Wciągnąć powietrze do pustej, sterylnej strzykawki. Przyłączyć strzykawkę do złącza luer lock urządzenia Mix2Vial, podczas gdy fiolka z produktem jest w pozycji pionowej. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.
11. Trzymając tłok strzykawki wciśnięty, obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem. Nabrać roztwór do strzykawki poprzez powolne odciągnięcie tłoka strzykawki.
12. Po nabraniu roztworu do strzykawki, uważnie trzymać całą strzykawkę wraz z tłokiem (tłok strzykawki skierowany do dołu) i ostrożnie odłączyć przezroczysty łącznik Mix2Vial od strzykawki. Przytrzymać strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie było powietrza.
13. Założyć opaskę uciskową.
14. Określić i odkazać miejsce wstrzyknięcia.
15. Nakłuć żyłę i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego przy pomocy plastra.

16. Pozwolić, aby krew wypłynęła przez otwarty koniec zestawu do wkłucia dożylnego a następnie podłączyć strzykawkę z roztworem. Upewnić się, że krew nie weszła do koncentratu.
17. Usunąć opaskę uciskową.
18. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
19. W przypadku konieczności podania kolejnej dawki, należy użyć nowej strzykawki i przygotować roztwór według powyższej instrukcji.
20. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku Helixate NexGen 3000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku Helixate NexGen w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokoğu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądany poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem Helixate NexGen prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Helixate NexGen 3000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu Helixate NexGen 3000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Helixate NexGen 3000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Helixate NexGen 3000 j.m.

Nie przerywać stosowania Helixate NexGen bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku Helixate NexGen, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często:

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników:

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodne obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Helixate NexGen 3000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce

z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Helixate NexGen 3000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (patrz koniec punktu 2).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek Helixate NexGen 3000 j.m. i co zawiera opakowanie

Helixate NexGen dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu Helixate NexGen 3000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>