

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden ml Helixate NexGen obsahuje po rekonštitúcii približne 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita Helixate NexGen je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita

faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvođených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcom sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I.
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
Hemorágia		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
Chirurgický výkon		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klírensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substitučnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.

Kontinuálna infúzia

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. Helixate NexGen obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

Profylaxia

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Helixate NexGen boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

Pacienti s inhibítormi

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s Helixate NexGen. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zväziť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiou.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Helixate NexGen sa má aplikovať intravenózne počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Kontinuálna infúzia

Helixate NexGen sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírensu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírensom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h, vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

Priklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myši alebo škrečí proteín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku Helixate NexGen sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a humánných proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

Inhibítory

Tvorba neutralizačných protilátok (inhibítorov) proti faktoru VIII je známa komplikácia v manažmente jednotlivcov s hemofiliou A. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG namierené proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, a ich množstvo je vyjadrené v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko rozvoja inhibítorov sa okrem iného spája s expozíciou faktora VIII a s genetickým faktorom, riziko je najvyššie v priebehu prvých 20 dní expozície. Zriedkavo sa môžu inhibítory rozvinúť po prvých 100 dňoch expozície.

Pozorovali sa prípady recidívy inhibítorov (nízkeho titra) po prechode z jedného faktora VIII na iný rekombinantný faktor VIII u predtým liečených pacientov po viac ako 100 dňoch expozície, ktorí mali vývoj inhibítora v anamnéze. Preto sa po akejkoľvek zmene liečby u všetkých pacientov odporúča starostlivé monitorovanie prítomnosti inhibítorov.

Vo všeobecnosti, všetci pacienti, ktorí sa liečia prípravkom obsahujúcim rekombinantný koagulačný faktor VIII, sa musia dôkladne monitorovať na rozvoj inhibítorov príslušným klinickým pozorovaním

a laboratórnymi testami. Ak sa nedosiahnu očakávané plazmatické hladiny aktivity faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví po podaní príslušnej dávky, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítora faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora nemusí byť liečba faktorom VIII účinná a majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti. Liečbu takýchto pacientov majú vykonávať lekári so skúsenosťami s hemofiliou a inhibítormi faktora VIII.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdii zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárnych rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zväžiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku Helixate NexGen pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie Helixate NexGen s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s Helixate NexGen neuskutočnili.

Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Helixate NexGen počas gravidity a laktácie

Helixate NexGen sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Helixate NexGen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivivosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácne.

U pacientov s hemofíliou A sa môžu vyvinúť neutralizačné protilátky (inhibítory) na faktor VIII. Tento stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre hemofilikov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PNP a u MLP)*		Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PLP v klinických skúšaních a v štúdiách po uvedení na trh)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

PNP = predtým neliečení pacienti

PLP = predtým liečení pacienti

MLP = minimálne liečení pacienti

* pozri časť nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vývoj inhibítorov

U predtým neliečených a liečených pacientov (PNP/PLP) bol hlásený vývoj inhibítorov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na liečbu krvácajúcich epizód použil Helixate NexGen u 37 predtým neliečených pacientov (PNP) a u 23 minimálne liečených pediatrických pacientov (MLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≤ 4 dni expozície) so zvyškovým FVIII:C < 2 IU/dl. U piatich z 37 PNP pacientov (14 %) a štyroch z 23 MLP pacientov (17 %) liečených Helixate NexGen om sa vyvinuli inhibítory počas 20 dní expozície. Celkovo možno povedať, že u 9 zo 60 (15 %) sa vyvinuli inhibítory. Jeden pacient sa prestal sledovať a u jedného pacienta sa počas nasledujúcej štúdie vytvorili inhibítory s nízkym titrom.

V jednej pozorovacej štúdii lieku Helixate NexGen bol výskyt vývoja inhibítorov u predtým neliečených pacientov so závažnou hemofíliou A hlásený u 64/183 pacientov (37,7 %) (sledovanie prebiehalo po dobu najviac 75 dní expozície).

V klinických štúdiách so 73 predtým liečenými pacientmi (PLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≥ 100 dní expozície), ktoré nasledovali po 4 rokoch, sa nepozorovali žiadne inhibítory de-novo. V rozsiahlych pozorovacích štúdiách po uvedení lieku Helixate NexGen na trh, do ktorých bolo zaradených viac ako 1000 pacientov, sa pozorovalo nasledovné: u menej ako 0,2 % PLP sa vyvinuli inhibítory de-novo.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofíliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehu pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvyšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní Helixate NexGen je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdii vykonávanej u dospelých pacientov s hemofíliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že Helixate NexGen možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdii sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

Precitlivenosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofíliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že Helixate NexGen sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou Helixate NexGen a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie Helixate NexGen o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

Distribúcia a eliminácia

Po podaní Helixate NexGen klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími farmakokinetickými parametrami pre injekciu Helixate NexGen vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky Helixate NexGen na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S Helixate NexGen sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku Helixate NexGen sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidín

Polysorbát 80

Sacharóza

Rozpúšťadlo
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Môžu sa použiť len dodávané sady určené na aplikáciu lieku, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávanía lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej halogénbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (6 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej chlórbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- dodatočné balenie s:
 - 1 prepúšťacím adaptérom s filtrom 20/20
 - 1 súpravu na intravenózne podanie
 - 1 jednorazovou 5 ml injekčnou striekačkou
 - 2 tampónmi na jednorazové použitie napustenými alkoholom

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s Helixate NexGen.

Prášok Helixate NexGen sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml vody na injekciu) za použitia sterilného prepúšťacieho adaptéru s filtrom Mix2Vial. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte Helixate NexGen, ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rozpustení sa roztok natiahne cez prepúšťací adaptér s filtrom Mix2Vial do sterilnej jednorazovej injekčnej striekačky (oboje je pribalené). Helixate NexGen sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrácia sa dosiahne pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 500 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden ml Helixate NexGen obsahuje po rekonštitúcii približne 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita Helixate NexGen je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita

faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvođených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcom sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I.
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
Hemorágia		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
Chirurgický výkon		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klírensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substituúnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.

Kontinuálna infúzia

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. Helixate NexGen obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

Profylaxia

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Helixate NexGen boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

Pacienti s inhibítormi

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s Helixate NexGen. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zväžiť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiliou.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Helixate NexGen sa má aplikovať intravenózne počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Kontinuálna infúzia

Helixate NexGen sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírensu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírensom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h, vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

Priklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myšiu alebo škrečiu proteín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku Helixate NexGen sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a ľudských proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

Inhibítory

Tvorba neutralizačných protilátok (inhibítorov) proti faktoru VIII je známa komplikácia v manažmente jednotlivcov s hemofiliou A. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG namierené proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, a ich množstvo je vyjadrené v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko rozvoja inhibítorov sa okrem iného spája s expozíciou faktora VIII a s genetickým faktorom, riziko je najvyššie v priebehu prvých 20 dní expozície. Zriedkavo sa môžu inhibítory rozvinúť po prvých 100 dňoch expozície.

Pozorovali sa prípady recidívy inhibítorov (nízkeho titra) po prechode z jedného faktora VIII na iný rekombinantný faktor VIII u predtým liečených pacientov po viac ako 100 dňoch expozície, ktorí mali vývoj inhibítora v anamnéze. Preto sa po akejkoľvek zmene liečby u všetkých pacientov odporúča starostlivé monitorovanie prítomnosti inhibítorov.

Vo všeobecnosti, všetci pacienti, ktorí sa liečia prípravkom obsahujúcim rekombinantný koagulačný faktor VIII, sa musia dôkladne monitorovať na rozvoj inhibítorov príslušným klinickým pozorovaním

a laboratórnymi testami. Ak sa nedosiahnu očakávané plazmatické hladiny aktivity faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví po podaní príslušnej dávky, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítora faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora nemusí byť liečba faktorom VIII účinná a majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti. Liečbu takýchto pacientov majú vykonávať lekári so skúsenosťami s hemofiliou a inhibítormi faktora VIII.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárnych rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku Helixate NexGen pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie Helixate NexGen s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s Helixate NexGen neuskutočnili.

Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Helixate NexGen počas gravidity a laktácie

Helixate NexGen sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Helixate NexGen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácne.

U pacientov s hemofíliou A sa môžu vyvinúť neutralizačné protilátky (inhibítory) na faktor VIII. Tento stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre hemofilikov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PNP a u MLP)*		Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PLP v klinických skúšaníach a v štúdiách po uvedení na trh)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

PNP = predtým neliečení pacienti

PLP = predtým liečení pacienti

MLP = minimálne liečení pacienti

* pozri časť nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vývoj inhibítorov

U predtým neliečených a liečených pacientov (PNP/PLP) bol hlásený vývoj inhibítorov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na liečbu krvácajúcich epizód použil Helixate NexGen u 37 predtým neliečených pacientov (PNP) a u 23 minimálne liečených pediatrických pacientov (MLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≤ 4 dni expozície) so zvyškovým FVIII:C < 2 IU/dl. U piatich z 37 PNP pacientov (14 %) a štyroch z 23 MLP pacientov (17 %) liečených Helixate NexGen om sa vyvinuli inhibítory počas 20 dní expozície. Celkovo možno povedať, že u 9 zo 60 (15 %) sa vyvinuli inhibítory. Jeden pacient sa prestal sledovať a u jedného pacienta sa počas nasledujúcej štúdie vytvorili inhibítory s nízkym titrom.

V jednej pozorovacej štúdii lieku Helixate NexGen bol výskyt vývoja inhibítorov u predtým neliečených pacientov so závažnou hemofíliou A hlásený u 64/183 pacientov (37,7 %) (sledovanie prebiehalo po dobu najviac 75 dní expozície).

V klinických štúdiách so 73 predtým liečenými pacientmi (PLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≥ 100 dní expozície), ktoré nasledovali po 4 rokoch, sa nepozorovali žiadne inhibítory de-novo. V rozsiahlych pozorovacích štúdiách po uvedení lieku Helixate NexGen na trh, do ktorých bolo zaradených viac ako 1000 pacientov, sa pozorovalo nasledovné: u menej ako 0,2 % PLP sa vyvinuli inhibítory de-novo.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofíliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvyšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní Helixate NexGen je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdii vykonávanej u dospelých pacientov s hemofíliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že Helixate NexGen možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdii sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

Precitlivenosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofíliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že Helixate NexGen sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou Helixate NexGen a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie Helixate NexGen o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

Distribúcia a eliminácia

Po podaní Helixate NexGen klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími farmakokinetickými parametrami pre injekciu Helixate NexGen vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky Helixate NexGen na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S Helixate NexGen sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku Helixate NexGen sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidín

Polysorbát 80

Sacharóza

Rozpúšťadlo
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Môžu sa použiť len dodávané sady určené na aplikáciu lieku, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej halogénbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (6 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej chlórbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- dodatočné balenie s:
 - 1 prepúšťacím adaptérom s filtrom 20/20
 - 1 súpravu na intravenózne podanie
 - 1 jednorazovou 5 ml injekčnou striekačkou
 - 2 tampónmi na jednorazové použitie napustenými alkoholom

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s Helixate NexGen.

Prášok Helixate NexGen sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml vody na injekciu) za použitia sterilného prepúšťacieho adaptéru s filtrom Mix2Vial. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte Helixate NexGen, ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rozpustení sa roztok natiahne cez prepúšťací adaptér s filtrom Mix2Vial do sterilnej jednorazovej injekčnej striekačky (oboje je pribalené). Helixate NexGen sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrácia sa dosiahne pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 1000 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden ml Helixate NexGen obsahuje po rekonštitúcii približne 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita Helixate NexGen je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita

faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvođených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcom sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I.
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
Hemorágia		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
Chirurgický výkon		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klírensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substitučnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.

Kontinuálna infúzia

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. Helixate NexGen obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

Profylaxia

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Helixate NexGen boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

Pacienti s inhibítormi

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s Helixate NexGen. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zvážiť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiliou.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Helixate NexGen sa má aplikovať intravenózne počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Kontinuálna infúzia

Helixate NexGen sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírensu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírensom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h, vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

Priklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myšiu alebo škrečiu proteín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku Helixate NexGen sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a ľudských proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

Inhibítory

Tvorba neutralizačných protilátok (inhibítorov) proti faktoru VIII je známa komplikácia v manažmente jednotlivcov s hemofiliou A. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG namierené proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, a ich množstvo je vyjadrené v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko rozvoja inhibítorov sa okrem iného spája s expozíciou faktora VIII a s genetickým faktorom, riziko je najvyššie v priebehu prvých 20 dní expozície. Zriedkavo sa môžu inhibítory rozvinúť po prvých 100 dňoch expozície.

Pozorovali sa prípady recidívy inhibítorov (nízkeho titra) po prechode z jedného faktora VIII na iný rekombinantný faktor VIII u predtým liečených pacientov po viac ako 100 dňoch expozície, ktorí mali vývoj inhibítora v anamnéze. Preto sa po akejkoľvek zmene liečby u všetkých pacientov odporúča starostlivé monitorovanie prítomnosti inhibítorov.

Vo všeobecnosti, všetci pacienti, ktorí sa liečia prípravkom obsahujúcim rekombinantný koagulačný faktor VIII, sa musia dôkladne monitorovať na rozvoj inhibítorov príslušným klinickým pozorovaním

a laboratórnymi testami. Ak sa nedosiahnu očakávané plazmatické hladiny aktivity faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví po podaní príslušnej dávky, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítora faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora nemusí byť liečba faktorom VIII účinná a majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti. Liečbu takýchto pacientov majú vykonávať lekári so skúsenosťami s hemofiliou a inhibítormi faktora VIII.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárnych rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku Helixate NexGen pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie Helixate NexGen s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s Helixate NexGen neuskutočnili.

Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Helixate NexGen počas gravidity a laktácie

Helixate NexGen sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Helixate NexGen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácne.

U pacientov s hemofíliou A sa môžu vyvinúť neutralizačné protilátky (inhibítory) na faktor VIII. Tento stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre hemofilikov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PNP a u MLP)*		Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PLP v klinických skúšaních a v štúdiách po uvedení na trh)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivenosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivenosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

PNP = predtým neliečení pacienti

PLP = predtým liečení pacienti

MLP = minimálne liečení pacienti

* pozri časť nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vývoj inhibítorov

U predtým neliečených a liečených pacientov (PNP/PLP) bol hlásený vývoj inhibítorov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na liečbu krvácajúcich epizód použil Helixate NexGen u 37 predtým neliečených pacientov (PNP) a u 23 minimálne liečených pediatrických pacientov (MLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≤ 4 dni expozície) so zvyškovým FVIII:C < 2 IU/dl. U piatich z 37 PNP pacientov (14 %) a štyroch z 23 MLP pacientov (17 %) liečených Helixate NexGen om sa vyvinuli inhibítory počas 20 dní expozície. Celkovo možno povedať, že u 9 zo 60 (15 %) sa vyvinuli inhibítory. Jeden pacient sa prestal sledovať a u jedného pacienta sa počas nasledujúcej štúdie vytvorili inhibítory s nízkym titrom.

V jednej pozorovacej štúdii lieku Helixate NexGen bol výskyt vývoja inhibítorov u predtým neliečených pacientov so závažnou hemofíliou A hlásený u 64/183 pacientov (37,7 %) (sledovanie prebiehalo po dobu najviac 75 dní expozície).

V klinických štúdiách so 73 predtým liečenými pacientmi (PLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≥ 100 dní expozície), ktoré nasledovali po 4 rokoch, sa nepozorovali žiadne inhibítory de-novo. V rozsiahlych pozorovacích štúdiách po uvedení lieku Helixate NexGen na trh, do ktorých bolo zaradených viac ako 1000 pacientov, sa pozorovalo nasledovné: u menej ako 0,2 % PLP sa vyvinuli inhibítory de-novo.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofíliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehu pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvyšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní Helixate NexGen je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdii vykonávanej u dospelých pacientov s hemofíliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že Helixate NexGen možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdii sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

Precitlivenosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofíliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že Helixate NexGen sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou Helixate NexGen a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie Helixate NexGen o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

Distribúcia a eliminácia

Po podaní Helixate NexGen klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími farmakokinetickými parametrami pre injekciu Helixate NexGen vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky Helixate NexGen na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S Helixate NexGen sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku Helixate NexGen sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidín

Polysorbát 80

Sacharóza

Rozpúšťadlo
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Môžu sa použiť len dodávané sady určené na aplikáciu lieku, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej halogénbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (6 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej chlórbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- dodatočné balenie s:
 - 1 prepúšťacím adaptérom s filtrom 20/20
 - 1 súpravu na intravenózne podanie
 - 1 jednorazovou 5 ml injekčnou striekačkou
 - 2 tampónmi na jednorazové použitie napustenými alkoholom

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s Helixate NexGen.

Prášok Helixate NexGen sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml vody na injekciu) za použitia sterilného prepúšťacieho adaptéru s filtrom Mix2Vial. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte Helixate NexGen, ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rozpustení sa roztok natiahne cez prepúšťací adaptér s filtrom Mix2Vial do sterilnej jednorazovej injekčnej striekačky (oboje je pribalené). Helixate NexGen sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrácia sa dosiahne pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 2000 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden ml Helixate NexGen obsahuje po rekonštitúcii približne 400 IU (2000 IU / 5,0 ml) ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita Helixate NexGen je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita

faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvođených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcom sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I.
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
Hemorágia		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
Chirurgický výkon		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klírensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substitučnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.

Kontinuálna infúzia

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. Helixate NexGen obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

Profylaxia

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Helixate NexGen boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

Pacienti s inhibítormi

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s Helixate NexGen. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zväziť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiliou.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Helixate NexGen sa má aplikovať intravenózne počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Kontinuálna infúzia

Helixate NexGen sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírensu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírensom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h, vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

Priklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII		
			100 IU/ml	200 IU/ml	400 IU/ml
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myši alebo škrečí proteín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku Helixate NexGen sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a humánných proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

Inhibítory

Tvorba neutralizačných protilátok (inhibítorov) proti faktoru VIII je známa komplikácia v manažmente jednotlivcov s hemofiliou A. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG namierené proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, a ich množstvo je vyjadrené v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko rozvoja inhibítorov sa okrem iného spája s expozíciou faktora VIII a s genetickým faktorom, riziko je najvyššie v priebehu prvých 20 dní expozície. Zriedkavo sa môžu inhibítory rozvinúť po prvých 100 dňoch expozície.

Pozorovali sa prípady recidívy inhibítorov (nízkeho titra) po prechode z jedného faktora VIII na iný rekombinantný faktor VIII u predtým liečených pacientov po viac ako 100 dňoch expozície, ktorí mali vývoj inhibítora v anamnéze. Preto sa po akejkoľvek zmene liečby u všetkých pacientov odporúča starostlivé monitorovanie prítomnosti inhibítorov.

Vo všeobecnosti, všetci pacienti, ktorí sa liečia prípravkom obsahujúcim rekombinantný koagulačný faktor VIII, sa musia dôkladne monitorovať na rozvoj inhibítorov príslušným klinickým pozorovaním

a laboratórnymi testami. Ak sa nedosiahnu očakávané plazmatické hladiny aktivity faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví po podaní príslušnej dávky, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítora faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora nemusí byť liečba faktorom VIII účinná a majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti. Liečbu takýchto pacientov majú vykonávať lekári so skúsenosťami s hemofiliou a inhibítormi faktora VIII.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárnych rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku Helixate NexGen pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie Helixate NexGen s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s Helixate NexGen neuskutočnili.

Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Helixate NexGen počas gravidity a laktácie

Helixate NexGen sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Helixate NexGen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivivosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácné.

U pacientov s hemofíliou A sa môžu vyvinúť neutralizačné protilátky (inhibítory) na faktor VIII. Tento stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre hemofilikov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PNP a u MLP)*		Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PLP v klinických skúšaních a v štúdiách po uvedení na trh)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

PNP = predtým neliečení pacienti

PLP = predtým liečení pacienti

MLP = minimálne liečení pacienti

* pozri časť nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vývoj inhibítorov

U predtým neliečených a liečených pacientov (PNP/PLP) bol hlásený vývoj inhibítorov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na liečbu krvácajúcich epizód použil Helixate NexGen u 37 predtým neliečených pacientov (PNP) a u 23 minimálne liečených pediatrických pacientov (MLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≤ 4 dni expozície) so zvyškovým FVIII:C < 2 IU/dl. U piatich z 37 PNP pacientov (14 %) a štyroch z 23 MLP pacientov (17 %) liečených Helixate NexGen om sa vyvinuli inhibítory počas 20 dní expozície. Celkovo možno povedať, že u 9 zo 60 (15 %) sa vyvinuli inhibítory. Jeden pacient sa prestal sledovať a u jedného pacienta sa počas nasledujúcej štúdie vytvorili inhibítory s nízkym titrom.

V jednej pozorovacej štúdii lieku Helixate NexGen bol výskyt vývoja inhibítorov u predtým neliečených pacientov so závažnou hemofíliou A hlásený u 64/183 pacientov (37,7 %) (sledovanie prebiehalo po dobu najviac 75 dní expozície).

V klinických štúdiách so 73 predtým liečenými pacientmi (PLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≥ 100 dní expozície), ktoré nasledovali po 4 rokoch, sa nepozorovali žiadne inhibítory de-novo. V rozsiahlych pozorovacích štúdiách po uvedení lieku Helixate NexGen na trh, do ktorých bolo zaradených viac ako 1000 pacientov, sa pozorovalo nasledovné: u menej ako 0,2 % PLP sa vyvinuli inhibítory de-novo.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofíliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehu pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvyšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní Helixate NexGen je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdii vykonávanej u dospelých pacientov s hemofíliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že Helixate NexGen možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdii sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

Precitlivenosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofíliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že Helixate NexGen sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou Helixate NexGen a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie Helixate NexGen o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

Distribúcia a eliminácia

Po podaní Helixate NexGen klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími farmakokinetickými parametrami pre injekciu Helixate NexGen vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky Helixate NexGen na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S Helixate NexGen sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku Helixate NexGen sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidín

Polysorbát 80

Sacharóza

Rozpúšťadlo
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Môžu sa použiť len dodávané sady určené na aplikáciu lieku, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej halogénbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (6 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej chlórbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- dodatočné balenie s:
 - 1 prepúšťacím adaptérom s filtrom 20/20
 - 1 súpravu na intravenózne podanie
 - 1 jednorazovou 5 ml injekčnou striekačkou
 - 2 tampónmi na jednorazové použitie napustenými alkoholom

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s Helixate NexGen.

Prášok Helixate NexGen sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (5,0 ml vody na injekciu) za použitia sterilného prepúšťacieho adaptéru s filtrom Mix2Vial. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte Helixate NexGen, ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rozpustení sa roztok natiahne cez prepúšťací adaptér s filtrom Mix2Vial do sterilnej jednorazovej injekčnej striekačky (oboje je pribalené). Helixate NexGen sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrácia sa dosiahne pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 3000 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden ml Helixate NexGen obsahuje po rekonštitúcii približne 600 IU (3000 IU / 5,0 ml) ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita Helixate NexGen je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita

faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvođených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcom sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I.
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
Hemorágia		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
Chirurgický výkon		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klírensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substitučnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.

Kontinuálna infúzia

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. Helixate NexGen obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

Profylaxia

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Helixate NexGen boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

Pacienti s inhibítormi

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s Helixate NexGen. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zvážiť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiliou.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Helixate NexGen sa má aplikovať intravenózne počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Kontinuálna infúzia

Helixate NexGen sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírensu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírensom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h, vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

Priklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myšiu alebo škrečiu proteín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku Helixate NexGen sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a humánnych proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

Inhibítory

Tvorba neutralizačných protilátok (inhibítorov) proti faktoru VIII je známa komplikácia v manažmente jednotlivcov s hemofiliou A. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG namierené proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, a ich množstvo je vyjadrené v jednotkách Bethesda (BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko rozvoja inhibítorov sa okrem iného spája s expozíciou faktora VIII a s genetickým faktorom, riziko je najvyššie v priebehu prvých 20 dní expozície. Zriedkavo sa môžu inhibítory rozvinúť po prvých 100 dňoch expozície.

Pozorovali sa prípady recidívy inhibítorov (nízkeho titra) po prechode z jedného faktora VIII na iný rekombinantný faktor VIII u predtým liečených pacientov po viac ako 100 dňoch expozície, ktorí mali vývoj inhibítora v anamnéze. Preto sa po akejkoľvek zmene liečby u všetkých pacientov odporúča starostlivé monitorovanie prítomnosti inhibítorov.

Vo všeobecnosti, všetci pacienti, ktorí sa liečia prípravkom obsahujúcim rekombinantný koagulačný faktor VIII, sa musia dôkladne monitorovať na rozvoj inhibítorov príslušným klinickým pozorovaním

a laboratórnymi testami. Ak sa nedosiahnu očakávané plazmatické hladiny aktivity faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví po podaní príslušnej dávky, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítora faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora nemusí byť liečba faktorom VIII účinná a majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti. Liečbu takýchto pacientov majú vykonávať lekári so skúsenosťami s hemofiliou a inhibítormi faktora VIII.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárnych rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku Helixate NexGen pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie Helixate NexGen s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s Helixate NexGen neuskutočnili.

Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Helixate NexGen počas gravidity a laktácie

Helixate NexGen sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Helixate NexGen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivivosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácne.

U pacientov s hemofíliou A sa môžu vyvinúť neutralizačné protilátky (inhibítory) na faktor VIII. Tento stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre hemofilikov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PNP a u MLP)*		Tvorba inhibítora FVIII (hlásené u PLP v klinických skúšaních a v štúdiách po uvedení na trh)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

PNP = predtým neliečení pacienti

PLP = predtým liečení pacienti

MLP = minimálne liečení pacienti

* pozri časť nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vývoj inhibítorov

U predtým neliečených a liečených pacientov (PNP/PLP) bol hlásený vývoj inhibítorov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na liečbu krvácajúcich epizód použil Helixate NexGen u 37 predtým neliečených pacientov (PNP) a u 23 minimálne liečených pediatrických pacientov (MLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≤ 4 dni expozície) so zvyškovým FVIII:C < 2 IU/dl. U piatich z 37 PNP pacientov (14 %) a štyroch z 23 MLP pacientov (17 %) liečených Helixate NexGen om sa vyvinuli inhibítory počas 20 dní expozície. Celkovo možno povedať, že u 9 zo 60 (15 %) sa vyvinuli inhibítory. Jeden pacient sa prestal sledovať a u jedného pacienta sa počas nasledujúcej štúdie vytvorili inhibítory s nízkym titrom.

V jednej pozorovacej štúdii lieku Helixate NexGen bol výskyt vývoja inhibítorov u predtým neliečených pacientov so závažnou hemofíliou A hlásený u 64/183 pacientov (37,7 %) (sledovanie prebiehalo po dobu najviac 75 dní expozície).

V klinických štúdiách so 73 predtým liečenými pacientmi (PLP, definovaní ako pacienti, ktorí mali ≥ 100 dní expozície), ktoré nasledovali po 4 rokoch, sa nepozorovali žiadne inhibítory de-novo. V rozsiahlych pozorovacích štúdiách po uvedení lieku Helixate NexGen na trh, do ktorých bolo zaradených viac ako 1000 pacientov, sa pozorovalo nasledovné: u menej ako 0,2 % PLP sa vyvinuli inhibítory de-novo.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofíliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvyšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní Helixate NexGen je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdii vykonávanej u dospelých pacientov s hemofíliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že Helixate NexGen možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdii sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

Precitlivenosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofíliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že Helixate NexGen sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou Helixate NexGen a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie Helixate NexGen o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

Distribúcia a eliminácia

Po podaní Helixate NexGen klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími farmakokinetickými parametrami pre injekciu Helixate NexGen vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky Helixate NexGen na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S Helixate NexGen sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku Helixate NexGen sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín

Chlorid sodný

Chlorid vápenatý

Histidín

Polysorbát 80

Sacharóza

Rozpúšťadlo
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Môžu sa použiť len dodávané sady určené na aplikáciu lieku, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej halogénbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (6 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo sivej chlórbutylovej gumenej zmesi bez obsahu latexu a hliníkové tesnenie)
- dodatočné balenie s:
 - 1 prepúšťacím adaptérom s filtrom 20/20
 - 1 súpravu na intravenózne podanie
 - 1 jednorazovou 5 ml injekčnou striekačkou
 - 2 tampónmi na jednorazové použitie napustenými alkoholom

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s Helixate NexGen.

Prášok Helixate NexGen sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (5,0 ml vody na injekciu) za použitia sterilného prepúšťacieho adaptéru s filtrom Mix2Vial. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte Helixate NexGen, ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rozpustení sa roztok natiahne cez prepúšťací adaptér s filtrom Mix2Vial do sterilnej jednorazovej injekčnej striekačky (oboje je pribalené). Helixate NexGen sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrácia sa dosiahne pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

Bayer Corporation (držiteľ licencie)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 250 IU alfaoktokogu (100 IU/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka s 2,5 ml vody na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote):

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu exspirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum exspirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Helixate NexGen 250

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Helixate NexGen 250 IU prášok na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 IU alfaoktokogu (100 IU/ml po rekonštitúcii).

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S 2,5 ml VODY NA INJEKCIU

1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na nariadenie Helixate NexGen pozri písomnú informáciu pre používateľa. Použite celý obsah.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 500 IU alfaoktokogu (200 IU/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka s 2,5 ml vody na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote):

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu exspirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum exspirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Helixate NexGen 500

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Helixate NexGen 500 IU prášok na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 IU alfaoktokogu (200 IU/ml po rekonštitúcii).

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S 2,5 ml VODY NA INJEKCIU

1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na nariadenie Helixate NexGen pozri písomnú informáciu pre používateľa. Použite celý obsah.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Helixate NexGen 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1000 IU alfaoktokogu (400 IU/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka s 2,5 ml vody na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote):

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu exspirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum exspirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Helixate NexGen 1000

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Helixate NexGen 1000 IU prášok na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1000 IU alfaoktokogu (400 IU/ml po rekonštitúcii).

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S 2,5 ml VODY NA INJEKCIU

1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na nariadenie Helixate NexGen pozri písomnú informáciu pre používateľa. Použite celý obsah.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Helixate NexGen 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 2000 IU alfaoktokogu (400 IU/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka s 5,0 ml vody na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote):

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum expirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Helixate NexGen 2000

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Helixate NexGen 2000 IU prášok na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2000 IU alfaoktokogu (400 IU/ml po rekonštitúcii).

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S 5,0 ml VODY NA INJEKCIU

1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na nariadenie Helixate NexGen pozri písomnú informáciu pre používateľa. Použite celý obsah.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5,0 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Helixate NexGen 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 3000 IU alfaoktokogu (600 IU/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka s 5,0 ml vody na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote):

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum expirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajúte v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/144/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Helixate NexGen 3000

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Helixate NexGen 3000 IU prášok na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3000 IU alfaoktokogu (600 IU/ml po rekonštitúcii).

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA S 5,0 ml VODY NA INJEKCIU

1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na nariadenie Helixate NexGen pozri písomnú informáciu pre používateľa. Použite celý obsah.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5,0 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Helixate NexGen 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Helixate NexGen 250 IU a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 250 IU
3. Ako používať Helixate NexGen 250 IU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Helixate NexGen 250 IU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Helixate NexGen 250 IU a na čo sa používa

Helixate NexGen 250 IU obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

Helixate NexGen sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

Injekčná liekovka obsahuje suchý biely až mierne žltý prášok alebo práškovú hrudku a vodu na injekciu používanú na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s práškom obsahuje 250 IU (medzinárodných jednotiek) alfaoktokogu. Po rozpustení s vodou na injekciu obsahuje každá injekčná liekovka 100 IU/ml alfaoktokogu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 250 IU

Nepoužívajte Helixate NexGen 250 IU

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6 a na konci časti 2*).
 - ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.
- Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Helixate NexGen 250 IU obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Helixate NexGen 250 IU

- Ak máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu

(nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.

- Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.
- Ak vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku okamžite sa poraďte so svojím lekárom. Mohli sa u vás vytvoriť inhibítory faktora VIII a váš lekár môže vykonať testy, aby to potvrdili. Inhibítory faktora VIII sú protilátky v krvi, ktoré blokujú faktor VIII, ktorý používate a robia ho menej účinným pri prevencii a zástave krvácania.
- Ak sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- Ak vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Ak na podanie Helixate NexGen budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár má zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Iné lieky a Helixate NexGen 250 IU

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a fertilita

S fertilitou alebo používaním Helixate NexGen počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Helixate NexGen 250 IU obsahuje sodík

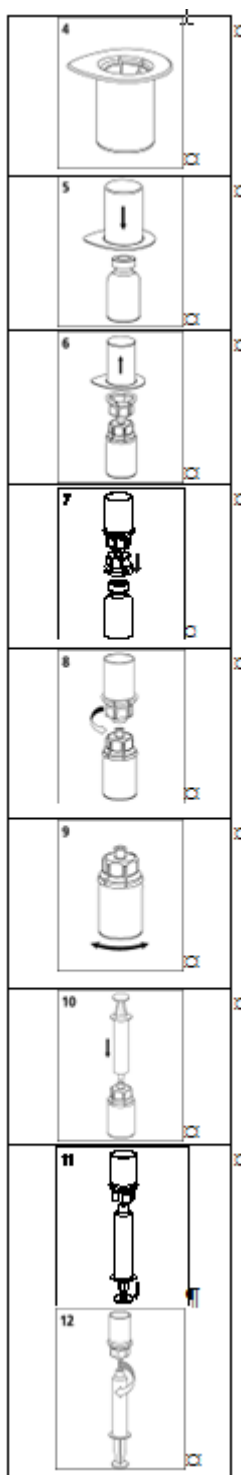
Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v injekčnej liekovke, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

3. Ako používať Helixate NexGen 250 IU

- Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek je určený len na vnútrožilové podanie a má sa podať do 3 hodín po rozpustení.
- Počas rozpúšťania a podávania sa musia dodržať aseptické podmienky (to znamená čistota a sterilita). Na rozpúšťanie a podanie používajte len zdravotnícke pomôcky, ktoré sa dodávajú s každým balením tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.
- Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu dosiahnete pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

- Tento liek sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo roztoky, ktoré sú zakalené. Dodržiavajte presne pokyny svojho lekára a nižšie uvedené pokyny používajte ako návod:

Rozpúšťanie a podávanie



1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
2. Zahrejte obe uzatvorené injekčné liekovky vo svojich rukách na vhodnú teplotu (nesmie prekročiť 37 °C).
3. Presvedčte sa, či sú z lieku a rozpúšťadla odstránené vyklápacie viečka injekčných liekoviek a zátky sú ošetrené sterilným roztokom a pred otvorením balenia Mix2Vial ich nechajte vysušiť.
4. Otvorte balenie Mix2Vial odlepením viečka. Súpravu Mix2Vial **nevyberajte** z pretlačovacieho balenia!
5. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom položte na rovnú, čistú plochu a pevne držte. Vezmite Mix2Vial spolu s pretlačovacím balením a zatlačte hrot na konci modrého adaptéra **rovno nadol** cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
6. Zo súpravy Mix2Vial opatrne odstráňte pretlačovacie balenie podržaním za okraj a potiahnutím **zvislo** nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba pretlačovacie balenie, a nie súpravu Mix2Vial.
7. Položte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci priesvitného adaptéra **rovno nadol** cez zátku liekovky lieku. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do liekovky lieku.
8. Jednou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s liekom, druhou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s rozpúšťadlom a súpravu opatrne rozskrutkujte na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zlikvidujte s nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial.
9. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa látka úplne nerozpustí. Netraste. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, ktoré obsahujú viditeľné častice alebo sú zakalené.
10. Do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky natiahnite vzduch. Injekčnú liekovku s liekom podržte zvislo a k prípojke Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.
11. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky spätným vytáňovaním piestu.
12. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od striekačky. Strikačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.
13. Priložte turniket.
14. Určite miesto vpichu a dezinfikujte ho.
15. Napichnete žilu a zaistite venepunkčnú sadu náplast'ou.
16. Krv nechajte tiecť do otvoreného konca venepunkčnej sady a potom pripojte striekačku s roztokom. Dbajte na to, aby do striekačky nevnikla žiadna krv.
17. Zoberte turniket.
18. Roztok aplikujte vnútrožilovo počas niekoľkých minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania sa má zakladať na

- komforte pacienta, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml/min (maximálna rýchlosť injekcie).
19. Ak je treba podať ďalšiu dávku, použite novú striekačku s liekom nariadeným podľa vyššie popísaného postupu.
 20. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu na natiahnutej paži počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na ranu malý tlakový obväz.

Liečba krvácania

Koľko Helixate NexGen 250 IU máte užívať, a ako často ho máte používať, závisí od mnohých faktorov, ako sú vaša telesná hmotnosť, závažnosť hemofilie, miesto krvácania a jeho závažnosti, či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte a požadovaná hladina faktora VIII.

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi.

Vždy má upraviť podávané množstvo tohto lieku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než sú tie, ktoré sú vypočítané, najmä pri začiatkovej dávke.

Prevenencia krvácania

Ak používate Helixate NexGen 250 IU na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Laboratórne testy

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

Ak krvácanie nie je zastavené

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti s inhibítormi

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentráту faktora VIIa alebo koncentrátu (aktivovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofíliou A. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojím lekárom.

Rýchlosť podávania

Tento liek sa má podávať vnútrožilovo počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Dĺžka liečby

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať.

Zvyčajne je substitučná liečba Helixate NexGen celoživotnou liečbou.

Ak použijete viac Helixate NexGen 250 IU, ako máte

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste použili viac Helixate NexGen 250 IU ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Helixate NexGen 250 IU

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak chcete prestať používať Helixate NexGen 250 IU

Neprestaňte používať Helixate NexGen bez konzultácie so svojim lekárom.

Dokumentácia

Pri každom použití lieku Helixate NexGen sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**. **Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:**Veľmi časté:**

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibitory) u predtým neliečených pacientov

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibitory) u predtým liečených pacientov

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvieranie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

Neznáme:

frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov

- dysgeúzia

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivenosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Protilátky (inhibítory)

Tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) je známa komplikácia pri liečbe pacientov s hemofiliou A. Váš lekár bude možno chcieť vykonať testy, aby skontroloval tvorbu inhibítora.

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titry protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Helixate NexGen 250 IU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok neuchovávajte v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Helixate NexGen 250 IU

Prášok

Liečivo je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou.

Ďalšie zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (*pozri koniec časti 2*).

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu, sterilizovaná.

Ako vyzerá Helixate NexGen 250 IU a obsah balenia

Helixate NexGen 250 IU sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením Helixate NexGen 250 IU.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Helixate NexGen 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Helixate NexGen 500 IU a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 500 IU
3. Ako používať Helixate NexGen 500 IU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Helixate NexGen 500 IU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Helixate NexGen 500 IU a na čo sa používa

Helixate NexGen 500 IU obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

Helixate NexGen sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

Injekčná liekovka obsahuje suchý biely až mierne žltý prášok alebo práškovú hrudku a vodu na injekciu používanú na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s práškom obsahuje 500 IU (medzinárodných jednotiek) alfaoktokogu. Po rozpustení s vodou na injekciu obsahuje každá injekčná liekovka 200 IU/ml alfaoktokogu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 500 IU

Nepoužívajte Helixate NexGen 500 IU

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6 a na konci časti 2*).
 - ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.
- Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Helixate NexGen 500 IU obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Helixate NexGen 500 IU

- Ak máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu

(nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.

- Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.
- Ak vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku okamžite sa poraďte so svojím lekárom. Mohli sa u vás vytvoriť inhibítory faktora VIII a váš lekár môže vykonať testy, aby to potvrdili. Inhibítory faktora VIII sú protilátky v krvi, ktoré blokujú faktor VIII, ktorý používate a robia ho menej účinným pri prevencii a zástave krvácania.
- Ak sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- Ak vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Ak na podanie Helixate NexGen budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár má zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Iné lieky a Helixate NexGen 500 IU

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a fertilita

S fertilitou alebo používaním Helixate NexGen počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Helixate NexGen 500 IU obsahuje sodík

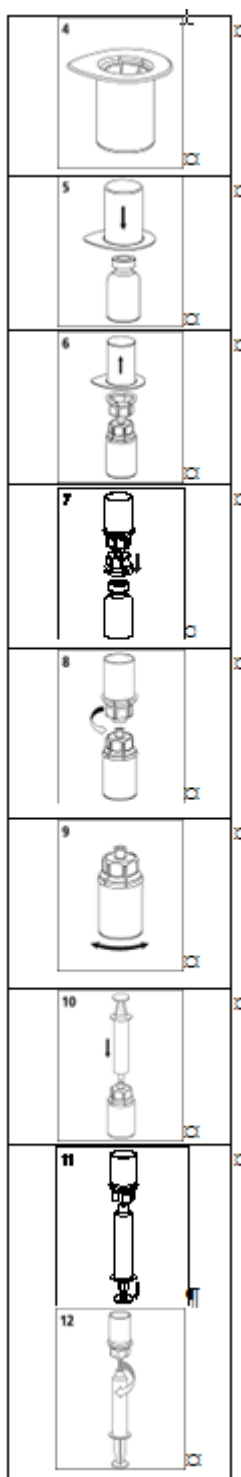
Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v injekčnej liekovke, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

3. Ako používať Helixate NexGen 500 IU

- Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek je určený len na vnútrožilové podanie a má sa podať do 3 hodín po rozpustení.
- Počas rozpúšťania a podávania sa musia dodržať aseptické podmienky (to znamená čistota a sterilita). Na rozpúšťanie a podanie používajte len zdravotnícke pomôcky, ktoré sa dodávajú s každým balením tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.
- Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu dosiahnete pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

- Tento liek sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo roztoky, ktoré sú zakalené. Dodržiavajte presne pokyny svojho lekára a nižšie uvedené pokyny používajte ako návod:

Rozpúšťanie a podávanie



1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
2. Zahrejte obe uzatvorené injekčné liekovky vo svojich rukách na vhodnú teplotu (nesmie prekročiť 37 °C).
3. Presvedčte sa, či sú z lieku a rozpúšťadla odstránené vyklápacie viečka injekčných liekoviek a zátky sú ošetrené sterilným roztokom a pred otvorením balenia Mix2Vial ich nechajte vysušiť.
4. Otvorte balenie Mix2Vial odlepením viečka. Súpravu Mix2Vial **nevyberajte** z pretlačovacieho balenia!
5. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom položte na rovnú, čistú plochu a pevne držte. Vezmite Mix2Vial spolu s pretlačovacím balením a zatlačte hrot na konci modrého adaptéra **rovno nadol** cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
6. Zo súpravy Mix2Vial opatrne odstráňte pretlačovacie balenie podržaním za okraj a potiahnutím **zvislo** nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba pretlačovacie balenie, a nie súpravu Mix2Vial.
7. Položte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci priesvitného adaptéra **rovno nadol** cez zátku liekovky lieku. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do liekovky lieku.
8. Jednou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s liekom, druhou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s rozpúšťadlom a súpravu opatrne rozskrutkujte na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zlikvidujte s nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial.
9. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa látka úplne nerozpustí. Netraste. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, ktoré obsahujú viditeľné častice alebo sú zakalené.
10. Do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky natiahnite vzduch. Injekčnú liekovku s liekom podržte zvislo a k prípojke Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.
11. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky spätným vytáňovaním piestu.
12. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od striekačky. Striekačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.
13. Priložte turniket.
14. Určite miesto vpichu a dezinfikujte ho.
15. Napichnete žilu a zaistite venepunkčnú sadu náplast'ou.
16. Krv nechajte tiecť do otvoreného konca venepunkčnej sady a potom pripojte striekačku s roztokom. Dbajte na to, aby do striekačky nevnikla žiadna krv.
17. Zoberte turniket.
18. Roztok aplikujte vnútrožilovo počas niekoľkých minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania sa má zakladať na

- komforte pacienta, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml/min (maximálna rýchlosť injekcie).
19. Ak je treba podať ďalšiu dávku, použite novú striekačku s liekom nariadeným podľa vyššie popísaného postupu.
 20. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu na natiahnutej paži počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na ranu malý tlakový obväz.

Liečba krvácania

Koľko Helixate NexGen 500 IU máte užívať, a ako často ho máte používať, závisí od mnohých faktorov, ako sú vaša telesná hmotnosť, závažnosť hemofilie, miesto krvácania a jeho závažnosti, či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte a požadovaná hladina faktora VIII.

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi.

Vždy má upraviť podávané množstvo tohto lieku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než sú tie, ktoré sú vypočítané, najmä pri začiatkovej dávke.

Prevenencia krvácania

Ak používate Helixate NexGen 500 IU na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Laboratórne testy

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

Ak krvácanie nie je zastavené

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti s inhibítormi

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentráту faktora VIIa alebo koncentrátu (aktivovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofíliou A. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojím lekárom.

Rýchlosť podávania

Tento liek sa má podávať vnútrožilovo počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Dĺžka liečby

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať.

Zvyčajne je substitučná liečba Helixate NexGen celoživotnou liečbou.

Ak použijete viac Helixate NexGen 500 IU, ako máte

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste použili viac Helixate NexGen 500 IU ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Helixate NexGen 500 IU

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak chcete prestať používať Helixate NexGen 500 IU

Neprestaňte používať Helixate NexGen bez konzultácie so svojim lekárom.

Dokumentácia

Pri každom použití lieku Helixate NexGen sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**. **Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:**Veľmi časté:**

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) u predtým neliečených pacientov

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) u predtým liečených pacientov

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvieranie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

Neznáme:

frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov

- dysgeúzia

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivenosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Protilátky (inhibítory)

Tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) je známa komplikácia pri liečbe pacientov s hemofiliou A. Váš lekár bude možno chcieť vykonať testy, aby skontroloval tvorbu inhibítora.

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titry protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Helixate NexGen 500 IU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekôvkach a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok neuchovávajte v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Helixate NexGen 500 IU

Prášok

Liečivo je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou.

Ďalšie zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (*pozri koniec časti 2*).

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu, sterilizovaná.

Ako vyzerá Helixate NexGen 500 IU a obsah balenia

Helixate NexGen 500 IU sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením Helixate NexGen 500 IU.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Helixate NexGen 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Helixate NexGen 1000 IU a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 1000 IU
3. Ako používať Helixate NexGen 1000 IU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Helixate NexGen 1000 IU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Helixate NexGen 1000 IU a na čo sa používa

Helixate NexGen 1000 IU obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

Helixate NexGen sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

Injekčná liekovka obsahuje suchý biely až mierne žltý prášok alebo práškovú hrudku a vodu na injekciu používanú na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s práškom obsahuje 1000 IU (medzinárodných jednotiek) alfaoktokogu. Po rozpustení s vodou na injekciu obsahuje každá injekčná liekovka 400 IU/ml alfaoktokogu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 1000 IU

Nepoužívajte Helixate NexGen 1000 IU

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6 a na konci časti 2*).
- ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Helixate NexGen 1000 IU obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Helixate NexGen 1000 IU

- Ak máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu

(nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.

- Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.
- Ak vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku okamžite sa poraďte so svojím lekárom. Mohli sa u vás vytvoriť inhibítory faktora VIII a váš lekár môže vykonať testy, aby to potvrdili. Inhibítory faktora VIII sú protilátky v krvi, ktoré blokujú faktor VIII, ktorý používate a robia ho menej účinným pri prevencii a zástave krvácania.
- Ak sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- Ak vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Ak na podanie Helixate NexGen budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár má zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Iné lieky a Helixate NexGen 1000 IU

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a fertilita

S fertilitou alebo používaním Helixate NexGen počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Helixate NexGen 1000 IU obsahuje sodík

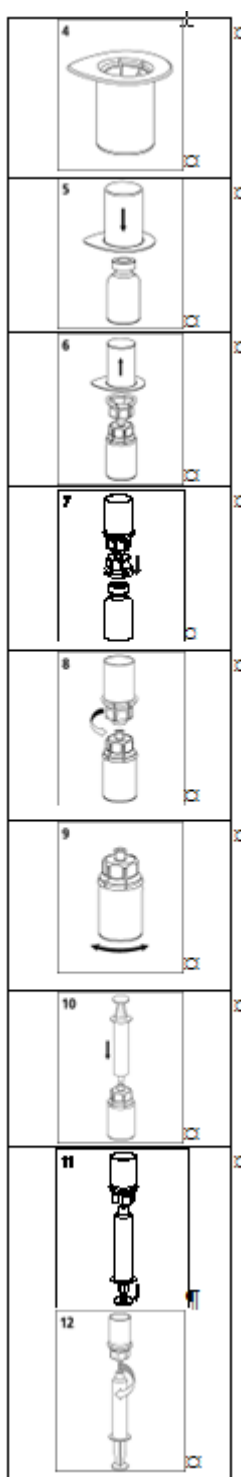
Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v injekčnej liekovke, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

3. Ako používať Helixate NexGen 1000 IU

- Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek je určený len na vnútrožilové podanie a má sa podať do 3 hodín po rozpustení.
- Počas rozpúšťania a podávania sa musia dodržať aseptické podmienky (to znamená čistota a sterilita). Na rozpúšťanie a podanie používajte len zdravotnícke pomôcky, ktoré sa dodávajú s každým balením tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.
- Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu dosiahnete pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

- Tento liek sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo roztoky, ktoré sú zakalené. Dodržiavajte presne pokyny svojho lekára a nižšie uvedené pokyny používajte ako návod:

Rozpúšťanie a podávanie



1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
2. Zahrejte obe uzatvorené injekčné liekovky vo svojich rukách na vhodnú teplotu (nesmie prekročiť 37 °C).
3. Presvedčte sa, či sú z lieku a rozpúšťadla odstránené vyklápacie viečka injekčných liekoviek a zátky sú ošetrované sterilným roztokom a pred otvorením balenia Mix2Vial ich nechajte vysušiť.
4. Otvorte balenie Mix2Vial odlepením viečka. Súpravu Mix2Vial **nevyberajte** z pretlačovacieho balenia!
5. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom položte na rovnú, čistú plochu a pevne držte. Vezmite Mix2Vial spolu s pretlačovacím balením a zatlačte hrot na konci modrého adaptéra **rovno nadol** cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
6. Zo súpravy Mix2Vial opatrne odstráňte pretlačovacie balenie podržaním za okraj a potiahnutím **zvislo** nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba pretlačovacie balenie, a nie súpravu Mix2Vial.
7. Položte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci priesvitného adaptéra **rovno nadol** cez zátku liekovky lieku. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do liekovky lieku.
8. Jednou rukou uchopíte časť súpravy Mix2Vial s liekom, druhou rukou uchopíte časť súpravy Mix2Vial s rozpúšťadlom a súpravu opatrne rozskrutkujte na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zlikvidujte s nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial.
9. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa látka úplne nerozpustí. Netraste. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, ktoré obsahujú viditeľné častice alebo sú zakalené.
10. Do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky natiahnite vzduch. Injekčnú liekovku s liekom podržte zvislo a k prípojke Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.
11. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky spätným vytáňovaním piestu.
12. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od striekačky. Strikačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.
13. Priložte turniket.
14. Určite miesto vpichu a dezinfikujte ho.
15. Napichnete žilu a zaistíte venepunkčnú sadu náplast'ou.
16. Krv nechajte tiecť do otvoreného konca venepunkčnej sady a potom pripojte striekačku s roztokom. Dbajte na to, aby do striekačky nevnikla žiadna krv.
17. Zoberte turniket.
18. Roztok aplikujte vnútrožilovo počas niekoľkých minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania sa má zakladať na

- komforte pacienta, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml/min (maximálna rýchlosť injekcie).
19. Ak je treba podať ďalšiu dávku, použite novú striekačku s liekom nariadeným podľa vyššie popísaného postupu.
 20. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu na natiahnutej paži počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na ranu malý tlakový obväz.

Liečba krvácania

Koľko Helixate NexGen 1000 IU máte užívať, a ako často ho máte používať, závisí od mnohých faktorov, ako sú vaša telesná hmotnosť, závažnosť hemofilie, miesto krvácania a jeho závažnosti, či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte a požadovaná hladina faktora VIII.

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi.

Vždy má upraviť podávané množstvo tohto lieku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než sú tie, ktoré sú vypočítané, najmä pri začiatkovej dávke.

Prevenencia krvácania

Ak používate Helixate NexGen 1000 IU na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Laboratórne testy

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

Ak krvácanie nie je zastavené

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti s inhibítormi

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentráту faktora VIIa alebo koncentrátu (aktivovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofíliou A. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojím lekárom.

Rýchlosť podávania

Tento liek sa má podávať vnútrožilovo počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Dĺžka liečby

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať.

Zvyčajne je substitučná liečba Helixate NexGen celoživotnou liečbou.

Ak použijete viac Helixate NexGen 1000 IU, ako máte

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste použili viac Helixate NexGen 1000 IU ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Helixate NexGen 1000 IU

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak chcete prestať používať Helixate NexGen 1000 IU

Neprestaňte používať Helixate NexGen bez konzultácie so svojim lekárom.

Dokumentácia

Pri každom použití lieku Helixate NexGen sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**. **Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:**Veľmi časté:**

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibitory) u predtým neliečených pacientov

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibitory) u predtým liečených pacientov

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvieranie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

Neznáme:

frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov

- dysgeúzia

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivenosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Protilátky (inhibítory)

Tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) je známa komplikácia pri liečbe pacientov s hemofiliou A. Váš lekár bude možno chcieť vykonať testy, aby skontroloval tvorbu inhibítora.

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titry protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Helixate NexGen 1000 IU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok neuchovávajte v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Helixate NexGen 1000 IU

Prášok

Liečivo je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou.

Ďalšie zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (*pozri koniec časti 2*).

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu, sterilizovaná.

Ako vyzerá Helixate NexGen 1000 IU a obsah balenia

Helixate NexGen 1000 IU sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením Helixate NexGen 1000 IU.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Helixate NexGen 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Helixate NexGen 2000 IU a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 2000 IU
3. Ako používať Helixate NexGen 2000 IU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Helixate NexGen 2000 IU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Helixate NexGen 2000 IU a na čo sa používa

Helixate NexGen 2000 IU obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

Helixate NexGen sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

Injekčná liekovka obsahuje suchý biely až mierne žltý prášok alebo práškovú hrudku a vodu na injekciu používanú na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s práškom obsahuje 2000 IU (medzinárodných jednotiek) alfaoktokogu. Po rozpustení s vodou na injekciu obsahuje každá injekčná liekovka 400 IU/ml alfaoktokogu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 2000 IU

Nepoužívajte Helixate NexGen 2000 IU

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6 a na konci časti 2*).
- ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Helixate NexGen 2000 IU obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Helixate NexGen 2000 IU

- Ak máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu

(nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.

- Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.
- Ak vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku okamžite sa poraďte so svojím lekárom. Mohli sa u vás vytvoriť inhibítory faktora VIII a váš lekár môže vykonať testy, aby to potvrdili. Inhibítory faktora VIII sú protilátky v krvi, ktoré blokujú faktor VIII, ktorý používate a robia ho menej účinným pri prevencii a zástave krvácania.
- Ak sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- Ak vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Ak na podanie Helixate NexGen budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár má zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Iné lieky a Helixate NexGen 2000 IU

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a fertilita

S fertilitou alebo používaním Helixate NexGen počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Helixate NexGen 2000 IU obsahuje sodík

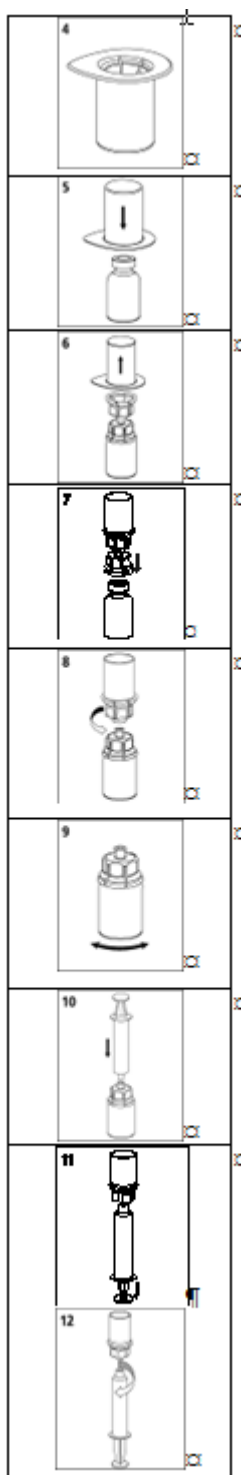
Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v injekčnej liekovke, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

3. Ako používať Helixate NexGen 2000 IU

- Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek je určený len na vnútrožilové podanie a má sa podať do 3 hodín po rozpustení.
- Počas rozpúšťania a podávania sa musia dodržať aseptické podmienky (to znamená čistota a sterilita). Na rozpúšťanie a podanie používajte len zdravotnícke pomôcky, ktoré sa dodávajú s každým balením tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.
- Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu dosiahnete pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

- Tento liek sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo roztoky, ktoré sú zakalené. Dodržiavajte presne pokyny svojho lekára a nižšie uvedené pokyny používajte ako návod:

Rozpúšťanie a podávanie



1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
2. Zahrejte obe uzatvorené injekčné liekovky vo svojich rukách na vhodnú teplotu (nesmie prekročiť 37 °C).
3. Presvedčte sa, či sú z lieku a rozpúšťadla odstránené vyklápacie viečka injekčných liekoviek a zátky sú ošetrené sterilným roztokom a pred otvorením balenia Mix2Vial ich nechajte vysušiť.
4. Otvorte balenie Mix2Vial odlepením viečka. Súpravu Mix2Vial **nevyberajte** z pretlačovacieho balenia!
5. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom položte na rovnú, čistú plochu a pevne držte. Vezmite Mix2Vial spolu s pretlačovacím balením a zatlačte hrot na konci modrého adaptéra **rovno nadol** cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
6. Zo súpravy Mix2Vial opatrne odstráňte pretlačovacie balenie podržaním za okraj a potiahnutím **zvislo** nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba pretlačovacie balenie, a nie súpravu Mix2Vial.
7. Položte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci priesvitného adaptéra **rovno nadol** cez zátku liekovky lieku. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do liekovky lieku.
8. Jednou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s liekom, druhou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s rozpúšťadlom a súpravu opatrne rozskrutkujte na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zlikvidujte s nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial.
9. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa látka úplne nerozpustí. Neترaste. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, ktoré obsahujú viditeľné častice alebo sú zakalené.
10. Do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky natiahnite vzduch. Injekčnú liekovku s liekom podržte zvislo a k prípojke Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.
11. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky spätným vytáhováním piestu.
12. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od striekačky. Striekačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.
13. Priložte turniket.
14. Určite miesto vpichu a dezinfikujte ho.
15. Napichnete žilu a zaistíte venepunkčnú sadu náplast'ou.
16. Krv nechajte tiecť do otvoreného konca venepunkčnej sady a potom pripojte striekačku s roztokom. Dbajte na to, aby do striekačky nevnikla žiadna krv.
17. Zoberte turniket.
18. Roztok aplikujte vnútrožilovo počas niekoľkých minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania sa má zakladať na

- komforte pacienta, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml/min (maximálna rýchlosť injekcie).
19. Ak je treba podať ďalšiu dávku, použite novú striekačku s liekom nariadeným podľa vyššie popísaného postupu.
 20. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu na natiahnutej paži počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na ranu malý tlakový obväz.

Liečba krvácania

Koľko Helixate NexGen 2000 IU máte užívať, a ako často ho máte používať, závisí od mnohých faktorov, ako sú vaša telesná hmotnosť, závažnosť hemofilie, miesto krvácania a jeho závažnosti, či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte a požadovaná hladina faktora VIII.

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi.

Vždy má upraviť podávané množstvo tohto lieku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než sú tie, ktoré sú vypočítané, najmä pri začiatkovej dávke.

Prevenencia krvácania

Ak používate Helixate NexGen 2000 IU na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Laboratórne testy

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

Ak krvácanie nie je zastavené

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti s inhibítormi

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentráту faktora VIIa alebo koncentrátu (aktivovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofíliou A. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojím lekárom.

Rýchlosť podávania

Tento liek sa má podávať vnútrožilovo počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Dĺžka liečby

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať.

Zvyčajne je substitučná liečba Helixate NexGen celoživotnou liečbou.

Ak použijete viac Helixate NexGen 2000 IU, ako máte

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste použili viac Helixate NexGen 2000 IU ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Helixate NexGen 2000 IU

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak chcete prestať používať Helixate NexGen 2000 IU

Neprestaňte používať Helixate NexGen bez konzultácie so svojím lekárom.

Dokumentácia

Pri každom použití lieku Helixate NexGen sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**. **Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:**Veľmi časté:**

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) u predtým neliečených pacientov

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) u predtým liečených pacientov

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvieranie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

Neznáme:

frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov

- dysgeúzia

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivenosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Protilátky (inhibítory)

Tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) je známa komplikácia pri liečbe pacientov s hemofiliou A. Váš lekár bude možno chcieť vykonať testy, aby skontroloval tvorbu inhibítora.

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titry protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Helixate NexGen 2000 IU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekôvkach a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok neuchovávajte v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Helixate NexGen 2000 IU

Prášok

Liečivo je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou.

Ďalšie zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (*pozri koniec časti 2*).

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu, sterilizovaná.

Ako vyzerá Helixate NexGen 2000 IU a obsah balenia

Helixate NexGen 2000 IU sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením Helixate NexGen 2000 IU.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Helixate NexGen 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Helixate NexGen 3000 IU a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 3000 IU
3. Ako používať Helixate NexGen 3000 IU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Helixate NexGen 3000 IU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Helixate NexGen 3000 IU a na čo sa používa

Helixate NexGen 3000 IU obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

Helixate NexGen sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

Injekčná liekovka obsahuje suchý biely až mierne žltý prášok alebo práškovú hrudku a vodu na injekciu používanú na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s práškom obsahuje 3000 IU (medzinárodných jednotiek) alfaoktokogu. Po rozpustení s vodou na injekciu obsahuje každá injekčná liekovka 600 IU/ml alfaoktokogu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Helixate NexGen 3000 IU

Nepoužívajte Helixate NexGen 3000 IU

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6 a na konci časti 2*).
- ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Helixate NexGen 3000 IU obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Helixate NexGen 3000 IU

- Ak máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu

(nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.

- Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.
- Ak vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku okamžite sa poraďte so svojím lekárom. Mohli sa u vás vytvoriť inhibítory faktora VIII a váš lekár môže vykonať testy, aby to potvrdili. Inhibítory faktora VIII sú protilátky v krvi, ktoré blokujú faktor VIII, ktorý používate a robia ho menej účinným pri prevencii a zástave krvácania.
- Ak sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- Ak vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Ak na podanie Helixate NexGen budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár má zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Iné lieky a Helixate NexGen 3000 IU

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a fertilita

S fertilitou alebo používaním Helixate NexGen počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Helixate NexGen 3000 IU obsahuje sodík

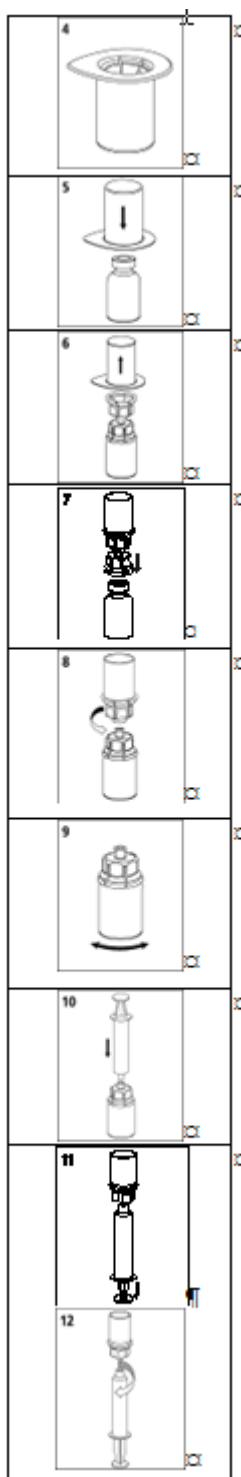
Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v injekčnej liekovke, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

3. Ako používať Helixate NexGen 3000 IU

- Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek je určený len na vnútrožilové podanie a má sa podať do 3 hodín po rozpustení.
- Počas rozpúšťania a podávania sa musia dodržať aseptické podmienky (to znamená čistota a sterilita). Na rozpúšťanie a podanie používajte len zdravotnícke pomôcky, ktoré sa dodávajú s každým balením tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.
- Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu dosiahnete pomocou použitia adaptéra Mix2Vial.

- Tento liek sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo roztoky, ktoré sú zakalené. Dodržiavajte presne pokyny svojho lekára a nižšie uvedené pokyny používajte ako návod:

Rozpúšťanie a podávanie



1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
2. Zahrejte obe uzatvorené injekčné liekovky vo svojich rukách na vhodnú teplotu (nesmie prekročiť 37 °C).
3. Presvedčte sa, či sú z lieku a rozpúšťadla odstránené vyklápacie viečka injekčných liekoviek a zátky sú ošetrené sterilným roztokom a pred otvorením balenia Mix2Vial ich nechajte vysušiť.
4. Otvorte balenie Mix2Vial odlepením viečka. Súpravu Mix2Vial **nevyberajte** z pretlačovacieho balenia!
5. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom položte na rovnú, čistú plochu a pevne držte. Vezmite Mix2Vial spolu s pretlačovacím balením a zatlačte hrot na konci modrého adaptéra **rovno nadol** cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
6. Zo súpravy Mix2Vial opatrne odstráňte pretlačovacie balenie podržaním za okraj a potiahnutím **zvislo** nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba pretlačovacie balenie, a nie súpravu Mix2Vial.
7. Položte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci priesvitného adaptéra **rovno nadol** cez zátku liekovky lieku. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do liekovky lieku.
8. Jednou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s liekom, druhou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s rozpúšťadlom a súpravu opatrne rozskrutkujte na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zlikvidujte s nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial.
9. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa látka úplne nerozpustí. Netraste. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, ktoré obsahujú viditeľné častice alebo sú zakalené.
10. Do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky natiahnite vzduch. Injekčnú liekovku s liekom podržte zvislo a k prípojke Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.
11. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky spätným vytáňovaním piestu.
12. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od striekačky. Strikačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.
13. Priložte turniket.
14. Určite miesto vpichu a dezinfikujte ho.
15. Napichnete žilu a zaistite venepunkčnú sadu náplast'ou.
16. Krv nechajte tiecť do otvoreného konca venepunkčnej sady a potom pripojte striekačku s roztokom. Dbajte na to, aby do striekačky nevnikla žiadna krv.
17. Zoberte turniket.
18. Roztok aplikujte vnútrožilovo počas niekoľkých minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania sa má zakladať na

- komforte pacienta, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml/min (maximálna rýchlosť injekcie).
19. Ak je treba podať ďalšiu dávku, použite novú striekačku s liekom nariadeným podľa vyššie popísaného postupu.
 20. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu na natiahnutej paži počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na ranu malý tlakový obväz.

Liečba krvácania

Koľko Helixate NexGen 3000 IU máte užívať, a ako často ho máte používať, závisí od mnohých faktorov, ako sú vaša telesná hmotnosť, závažnosť hemofilie, miesto krvácania a jeho závažnosti, či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte a požadovaná hladina faktora VIII.

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi.

Vždy má upraviť podávané množstvo tohto lieku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než sú tie, ktoré sú vypočítané, najmä pri začiatkovej dávke.

Prevenencia krvácania

Ak používate Helixate NexGen 3000 IU na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Laboratórne testy

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

Ak krvácanie nie je zastavené

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti s inhibítormi

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentráту faktora VIIa alebo koncentrátu (aktivovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofíliou A. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojím lekárom.

Rýchlosť podávania

Tento liek sa má podávať vnútrožilovo počas niekoľkých minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Dĺžka liečby

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať.

Zvyčajne je substitučná liečba Helixate NexGen celoživotnou liečbou.

Ak použijete viac Helixate NexGen 3000 IU, ako máte

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste použili viac Helixate NexGen 3000 IU ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Helixate NexGen 3000 IU

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak chcete prestať používať Helixate NexGen 3000 IU

Neprestaňte používať Helixate NexGen bez konzultácie so svojím lekárom.

Dokumentácia

Pri každom použití lieku Helixate NexGen sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**. **Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:**Veľmi časté:**

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibitory) u predtým neliečených pacientov

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibitory) u predtým liečených pacientov

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvrhanie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

Neznáme:

frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov

- dysgeúzia

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivenosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Protilátky (inhibítory)

Tvorba neutralizačných protilátok proti faktoru VIII (inhibítory) je známa komplikácia pri liečbe pacientov s hemofiliou A. Váš lekár bude možno chcieť vykonať testy, aby skontroloval tvorbu inhibítora.

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titry protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Helixate NexGen 3000 IU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v injekčných liekovkách a vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok neuchovávajte v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Helixate NexGen 3000 IU

Prášok

Liečivo je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou.

Ďalšie zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (*pozri koniec časti 2*).

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu, sterilizovaná.

Ako vyzerá Helixate NexGen 3000 IU a obsah balenia

Helixate NexGen 3000 IU sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením Helixate NexGen 3000 IU.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.