

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ena viala vsebuje 250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa). Humani koagulacijski faktor VIII je izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo (rDNA) v ledvičnih celicah mladičev hrčkov, ki vsebujejo gen za humani faktor VIII.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 ml zdravila Helixate NexGen vsebuje po rekonstituciji približno 100 i.e. (250 i.e./ 2,5 ml) humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa).

Aktivnost zdravila (i.e.) se ugotavlja z enostopenjskim preizkusom strjevanja krvi, v primerjavi z FDA mega-standardom, ki je bil umerjen v mednarodnih enotah (i.e.) glede na standard SZO. Specifična aktivnost zdravila Helixate NexGen je približno 4000 i.e./mg proteina.

Vehikel: voda za injekcije

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: suh bel do rahlo rumen prašek ali pogača

Vehikel: voda za injekcije, bistra, brezbarvna raztopina

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato ni indiciran za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Zdravilo je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Količine faktorja VIII, potrebne za zdravljenje, so izražene v mednarodnih enotah (i.e.), ki so določene s standardom SZO za faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih

(glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da ena mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase, zveča aktivnost plazemskega faktorja VIII za 1,5 - 2,5 % glede na normalno aktivnost. Potrebni odmerek se izračuna po naslednji formuli:

I. Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) × želeni dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) × 0,5

II. Pričakovani dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) = $\frac{2 \times \text{dani odmerek (i.e.)}}{\text{telesna masa (kg)}}$

Odmerek, pogostnost in trajanje nadomestnega zdravljenja je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (odvisno od telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta in obsega krvavitve, prisotnosti inhibitorjev in od želenega dviga aktivnosti faktorja VIII).

Naslednja tabela prikazuje navodila glede minimalnih vrednosti aktivnosti faktorja VIII v krvi. V primeru pojava navedenih krvavitev, aktivnost faktorja VIII v določenem obdobju ne sme pasti pod dano vrednost (% normalne vrednosti):

stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	zahtevana aktivnost faktorja VIII (%) (i.e./dl)	pogostost odmerjanja (v urah)/ trajanje zdravljenja (v dnevih)
krvavitev		
manjše krvavitve v sklepe, v mišice ali ustno votlino	20 - 40	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (bolečina izgine) oz. rana ni zaceljena.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 - 60	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in se stanje ne izboljša.
življenjsko nevarne krvavitve (npr. intrakranialna krvavitev, krvavitev v grlo, huda abdominalna krvavitev)	60 - 100	Odmerek je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost za bolnika ni odpravljena.
kirurški posegi		
<i>manjši posegi</i> tudi izdrtje zob	30 - 60	Vsaki 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
<i>večji posegi</i>	80 - 100 (pred in po posegu)	a) z bolusnimi infuzijami Infuzijo je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana ne zaceli; nato se nadaljuje z zdravljenjem vsaj še naslednjih 7 dni, tako da se vzdržuje aktivnost faktorja VIII na 30 - 60 % (i.e./dl). b) s kontinuirano infuzijo Pred kirurškim posegom je treba zvečati aktivnost faktorja VIII z začetno bolusno infuzijo ter takoj nadaljevati s kontinuirano infuzijo (i.e./kg/h), ki je prilagojena glede na bolnikov dnevni očistek in želene vrednosti faktorja VIII (vsaj 7 dni).

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja naj bosta določena glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. V določenih primerih so lahko potrebni večji odmerki od izračunanih, še posebej na začetku zdravljenja.

Za ugotavljanje primerne odmerka in pogostosti dajanja infuzij se med zdravljenjem svetuje redno določanje vrednosti faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje poteka nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII v plazmi). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnem razpolovnem času zdravila in času okrevanja.

Kontinuirana infuzija

Za izračun začetne hitrosti infundiranja se lahko očistek določi iz krivulje razpada pred kirurškim posegom ali pa tako, da se izhaja iz povprečne populacijske vrednosti (3 - 3,5 ml/h/kg) in se jo nato ustrezno prilagodi.

Hitrost infundiranja (v i.e./kg/h) = očistek (v ml/h/kg) × želena koncentracija faktorja VIII (v i.e./ml)

Za kontinuirano infuzijo so klinično in *in vitro* stabilnost prikazali z uporabo premičnih črpalk s PVC zbiralnikom. Zdravilo Helixate NexGen kot pomožno snov vsebuje majhno količino polisorbata 80, za katerega je znano, da zveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materialov. To je treba upoštevati pri uporabi kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. zdravila Helixate NexGen na kg telesne mase vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, pa bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Helixate NexGen pri otrocih vseh starosti sta bili dokazani. Podatki so bili zbrani v kliničnih preskušanjih pri 61 otrocih, mlajših od 6 let in neintervencijskih kliničnih preskušanjih pri otrocih vseh starosti.

Bolniki z inhibitorji

Pri bolnikih je treba spremljati ali je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. Če se z odmerkom zdravila ne doseže pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi, ali se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je treba preveriti ali je v bolnikovi krvi prisoten inhibitor faktorja VIII. Če je vsebnost inhibitorja manjša kot 10 Bethesda enot (BE) na mililiter, ga je možno nevtralizirati z dodatnim odmerkom rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII in nadaljevati klinično učinkovito zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen. Ob prisotnosti inhibitorja je treba odmerke zdravila prilagajati glede na klinični odgovor in spremljati aktivnost faktorja VIII v plazmi. Pri bolnikih s titrom inhibitorja nad 10 BE ali pozitivno anamnezo je treba razmisliti o uporabi (aktiviranega) koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) ali aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa). Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Helixate NexGen je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen se lahko uporabi kot kontinuirana infuzija. Hitrost infundiranja je treba izračunati glede na očistek in želeno aktivnost FVIII.

Primer: za bolnika teškega 75 kg z očistkom 3 ml/h/kg bi bila začetna hitrost infundiranja 3 i.e./h/kg, da bi dosegli 100 % aktivnost FVIII. Za izračun hitrosti infundiranja v ml/h se hitrost infundiranja i.e./h/kg pomnoži s kg telesne mase/koncentracija raztopine (i.e./ml).

Primer izračuna hitrosti infundiranja kontinuirane infuzije po začetni bolusni injekciji

	želena aktivnost FVIII v plazmi	hitrost infundiranja i.e./h/kg	hitrost infundiranja za 75 kg bolnika ml/h		
očistek: 3 ml/h/kg			koncentracije raztopin rFVIII 100 i.e./ml 200 i.e./ml 400 i.e./ml		
	100 % (1 i.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 i.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 i.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Večje hitrosti infundiranja so lahko potrebne pri večjih krvavitvah ali obsežni poškodbi tkiva med kirurškimi posegi, kadar je očistek zvečan.

Po začetni 24-urni kontinuirani infuziji, je treba vsak dan preračunati očistek na podlagi izmerjene vrednosti FVIII in hitrosti infundiranja z uporabo naslednje enačbe:

očistek = hitrost infundiranja/dejanska koncentracija FVIII.

Med kontinuirano infuzijo je treba infuzijske vreče zamenjati vsakih 24 ur.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znane alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin miši in hrčkov ter poleg faktorja VIII tudi sledi humanih beljakovin (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da naj takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba opozoriti o zgodnjih opozorilnih znakih preobčutljivosti, ki vključujejo izpuščaj, navzeo, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, sopenje, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru šoka je treba uvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Inhibitorji

Kot zaplet pri zdravljenju hemofilije A lahko pri bolnikih nastanejo protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To so običajno IgG imunoglobulini, ki delujejo tako, da zavirajo koagulacijsko delovanje faktorja VIII. Titer inhibitorjev se meri v Bethesda enotah (BE) na mililiter plazme z uporabo ustreznega preskusa. Tveganje za nastanek inhibitorjev je v sorazmerju s časom izpostavljenosti faktorju VIII in med drugim tudi z genetskimi faktorji, pri čemer je tveganje največje v prvih dvajsetih dneh izpostavljenosti. V redkih primerih inhibitorji lahko nastanejo šele po prvih 100 dneh izpostavljenosti.

Pri zamenjavi enega rekombinantnega faktorja VIII z drugim so pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so bili že več kot 100 dni izpostavljeni zdravilu in so imeli v anamnezi nastanek inhibitorjev, opazili primere ponovnega nastanka inhibitorjev (nizek titer). Zato se po kakršni koli zamenjavi zdravila priporoča skrbno spremljanje vseh bolnikov glede nastanka inhibitorjev.

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo koagulacijski faktor VIII, je treba z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi preiskavami skrbno spremljati, ali je prišlo do nastanka inhibitorjev.

Če pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi niso dosežene ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ni mogoče nadzirati, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII. Pri bolnikih z visoko ravniyo inhibitorjev morda zdravljenje s faktorjem VIII ne bo učinkovito in bo treba upoštevati druge možnosti zdravljenja. Potek zdravljenja teh bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v zdravljenju hemofilije in uporabe inhibitorjev faktorja VIII.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji o uporabi kontinuirane infuzije pri kirurških posegih so tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja uporabili heparin.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije, ko je bilo strjevanje krvi normalizirano z zdravljenjem s faktorjem VIII. Zvečanje aktivnosti faktorja VIII po aplikaciji, zlasti v primeru obstoječih srčnožilnih dejavnikov tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Bolnike je treba oceniti in jih spremljati glede dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeleži ime in serijska številka zdravila, da je mogoča povezava med bolnikom in serijo zdravila, ki ga je prejel.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila Helixate NexGen z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij na živalih o vplivu zdravila Helixate NexGen na sposobnost razmnoževanja ni na voljo.

Nosečnost in dojenje

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni, zato ga med nosečnostjo in dojenjem uporabljamo le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Helixate NexGen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravilih, ki vsebujejo rekombinantni faktor VIII, so poročali o preobčutljivostnih ali alergijskih reakcijah (ki lahko vključujejo angioedem, sklenje in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, vročinske oblike, generalizirano urtikarijo, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, sopenje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi šok). Pogosto se pojavijo kožne reakcije, medtem ko se poslabšanje do pojava hude anafilakse (vključno s šokom) pojavi redko.

Pri bolnikih s hemofilijo A lahko nastanejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To stanje se lahko kaže v obliki neustreznega kliničnega odziva. V takih primerih se priporoča posvetovanje z zdravstvenim osebjem, ki je specializirano za obravnavo hemofilije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA).

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standard Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki / neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nastanek inhibitorjev proti FVIII (poročila pri predhodno nezdravljenih bolnikih in minimalno zdravljenih bolnikih)*		nastanek inhibitorjev proti FVIII (**poročila pri minimalno zdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih in postmarketinških študijah)*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu infudiranja		z infundiranjem povezane febrilne reakcije (pireksija)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne kožne reakcije (pruritus, urtikarija in osip)		sistemske preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaksija, navzea, nenormalen krvni tlak in omotica)	
Bolezni živčevja					disgevizija

* glejte poglavje spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastanek inhibitorjev

Poročali so o nastanku inhibitorjev pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikih (*PUP – previously untreated patient / PTP – previously treated patient*) (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so zdravilo Helixate NexGen uporabili za zdravljenje krvavitev pri 37 predhodno nezdravljenih bolnikih in 23 minimalno zdravljenih pediatričnih bolnikih (*MTP – minimally treated patient*, kar pomeni, da so bili izpostavljeni 4 dni ali manj) z rezidualnim faktorjem VIII: $c < 2$ i.e./dl. Pri 5 od 37 (14 %) predhodno nezdravljenih bolnikih in pri 4 od 23 (17 %) minimalno zdravljenih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Helixate NexGen, so inhibitorji nastali v 20 dneh izpostavljenosti. Na splošno so pri 9 od 60 (15 %) bolnikov nastali inhibitorji. Enega bolnika niso spremljali, pri enem pa so je med spremljanjem po študiji ugotovili nastanek nizkega titra inhibitorjev.

V eni opazovalni študiji je bila incidenca nastanka inhibitorja pri uporabi zdravila Helixate NexGen pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A 64/183 (37,7 %) (spremljali so bolnike, ki so bili izpostavljeni do 75 dni).

V kliničnih študijah pri 73 predhodno zdravljenih bolnikih (kar pomeni, da so bili izpostavljeni več kot 100 dni), ki so jih spremljali štiri leta, niso ugotovili *de novo* nastanka inhibitorjev.

V obsežnih poregistracijskih opazovalnih študijah z zdravilom Helixate NexGen, v katere je bilo vključenih več kot 1000 bolnikov, so ugotovili naslednje: inhibitorji so *de novo* nastali pri manj kot 0,2 % predhodno zdravljenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenega učinka pri otrocih enaki kot pri ostalih populacijah bolnikov, razen glede nastanka inhibitorjev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnimi fiziološkim delovanjem. Po injiciranju faktorja VIII bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se zveča aktivnost faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno popravi pomanjkanje faktorja VIII in se zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Farmakodinamični učinki

Za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII *in vitro* se običajno uporablja metoda določanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), ki je pri vseh hemofilikih podaljšan. Stopnja in trajanje normalizacije APTČ sta pri zdravilu Helixate NexGen podobna kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz plazme.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji pri odraslih bolnikih s hemofilijo A, pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, se je pokazalo, da se zdravilo Helixate NexGen lahko uporablja kot kontinuirana infuzija pri kirurških posegih (pred, med in po posegu). V tej študiji so za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah uporabili heparin.

Preobčutljivost

V študijah niso pri nobenem od bolnikov opazili klinično pomembnih titrov protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam obstaja možnost alergijskih reakcij na sestavine zdravila, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indukcija imunske tolerance (ITI – Immune Tolerance Induction)

Podatke o indukciji imunske tolerance so zbrali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so nastali inhibitorji faktorja VIII. Retrospektivni pregled je bil narejen pri 40 bolnikih, v prospektivno klinično študijo na pobudo raziskovalca, pa je bilo vključenih 39 bolnikov. Podatki kažejo, da se zdravilo Helixate NexGen uporablja za indukcijo imunske tolerance. Pri bolnikih, pri katerih je bila imunska toleranca dosežena, je bilo mogoče krvavitev znova preprečiti ali nadzorovati z zdravilom Helixate NexGen, bolniki pa so lahko nadaljevali s profilaktičnim zdravljenjem kot vzdrževalnim zdravljenjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz analize podatkov o *in vivo* uporabnosti zdravila pri predhodno zdravljenih bolnikih z zdravilom Helixate NexGen so ugotovili, da 1 i.e. na kilogram telesne mase povprečno zviša aktivnost faktorja VIII za 2 %. Rezultati so podobni kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz humane plazme.

Porazdelitev in izločanje

Po dajanju zdravila Helixate NexGen se maksimalna aktivnost faktorja VIII zmanjšuje dvofazno eksponentno, razpolovni čas je približno 15 ur. To je podobno kot pri faktorju VIII, pridobljenem iz plazme, kjer je povprečni razpolovni čas približno 13 ur. Dodatni farmakokinetični parametri za bolusno injekcijo zdravila Helixate NexGen so: povprečni čas zadrževanja [PČZ (0 - 48)] je približno 22 ur, očistek pa je približno 160 ml/h. Povprečni začetni očistek pri 14-ih odraslih bolnikih pri katerih je bil narejen večji kirurški poseg in so dobili kontinuirano infuzijo, je 188 ml/h, kar ustreza 3,0 ml/h/kg (območje 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tudi pri dajanju odmerkov, ki so bili nekajkrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (glede na telesno maso) pri različnih laboratorijskih živalih (miš, podgana, kunec in pes) niso opazili nobenih akutnih ali subakutnih toksičnih učinkov zdravila Helixate NexGen.

Specifične študije s ponavljajočimi se odmerki oktokoga alfa na sposobnost razmnoževanja, kronično toksičnost in kancerogeni potencial niso bile narejene zaradi pričakovanega imunskega odgovora vseh ne-humanih sesalcev na heterologne beljakovine.

Študije mutagenega potenciala zdravila Helixate NexGen niso bile narejene, ker pri predhodniku zdravila Helixate NexGen v *in vitro* in *in vivo* študijah niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Za dajanje zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor. Če se uporabi drug pribor je lahko zdravljenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega faktorja strjevanja krvi VIII na notranje stene nekaterih priborov za injiciranje neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

V *in vitro* študijah je bilo zdravilo v PVC vrečkah, pripravljeno za kontinuirano infuzijo, pri temperaturi 30 °C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur. V *in vitro* študijah je bilo po rekonstituciji zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vsako pakiranje zdravila Helixate NexGen vsebuje:

- 1 vialo s praškom (10 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- 1 vialo z vehiklom (6 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- dodatno pakiranje, ki vsebuje:
 - 1 pribor za prenos filtra 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 pribor za vensko punkcijo
 - 1 5 ml brizgo
 - dva alkoholna tampona za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natančna navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priložen zdravilu, Helixate NexGen.

Prašek Helixate NexGen se lahko raztopi le v priloženem vehiklu (2,5 ml vode za injekcije). Za prenos uporabite priložen sterilni pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ena viala vsebuje 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa). Humani koagulacijski faktor VIII je izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo (rDNA) v ledvičnih celicah mladičev hrčkov, ki vsebujejo gen za humani faktor VIII.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 ml zdravila Helixate NexGen vsebuje po rekonstituciji približno 200 i.e. (500 i.e./ 2,5 ml) humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa).

Aktivnost zdravila (i.e.) se ugotavlja z enostopenjskim preizkusom strjevanja krvi, v primerjavi z FDA mega-standardom, ki je bil umerjen v mednarodnih enotah (i.e.) glede na standard SZO. Specifična aktivnost zdravila Helixate NexGen je približno 4000 i.e./mg proteina.

Vehikel: voda za injekcije

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: suh bel do rahlo rumen prašek ali pogača

Vehikel: voda za injekcije, bistra, brezbarvna raztopina

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato ni indiciran za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Zdravilo je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Količine faktorja VIII, potrebne za zdravljenje, so izražene v mednarodnih enotah (i.e.), ki so določene s standardom SZO za faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih

(glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da ena mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase, zveča aktivnost plazemskega faktorja VIII za 1,5 - 2,5 % glede na normalno aktivnost. Potrebni odmerek se izračuna po naslednji formuli:

I. Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) × želeni dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) × 0,5

II. Pričakovani dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) = $\frac{2 \times \text{dani odmerek (i.e.)}}{\text{telesna masa (kg)}}$

Odmerek, pogostnost in trajanje nadomestnega zdravljenja je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (odvisno od telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta in obsega krvavitve, prisotnosti inhibitorjev in od želenega dviga aktivnosti faktorja VIII).

Naslednja tabela prikazuje navodila glede minimalnih vrednosti aktivnosti faktorja VIII v krvi. V primeru pojava navedenih krvavitev, aktivnost faktorja VIII v določenem obdobju ne sme pasti pod dano vrednost (% normalne vrednosti):

stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	zahtevana aktivnost faktorja VIII (%) (i.e./dl)	pogostost odmerjanja (v urah)/ trajanje zdravljenja (v dnevih)
krvavitev		
manjše krvavitve v sklepe, v mišice ali ustno votlino	20 - 40	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (bolečina izgine) oz. rana ni zaceljena.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 - 60	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in se stanje ne izboljša.
življenjsko nevarne krvavitve (npr. intrakranialna krvavitev, krvavitev v grlo, huda abdominalna krvavitev)	60 - 100	Odmerek je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost za bolnika ni odpravljena.
kirurški posegi		
<i>manjši posegi</i> tudi izdrtje zob	30 - 60	Vsaki 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
<i>večji posegi</i>	80 - 100 (pred in po posegu)	a) z bolusnimi infuzijami Infuzijo je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana ne zaceli; nato se nadaljuje z zdravljenjem vsaj še naslednjih 7 dni, tako da se vzdržuje aktivnost faktorja VIII na 30 - 60 % (i.e./dl). b) s kontinuirano infuzijo Pred kirurškim posegom je treba zvečati aktivnost faktorja VIII z začetno bolusno infuzijo ter takoj nadaljevati s kontinuirano infuzijo (i.e./kg/h), ki je prilagojena glede na bolnikov dnevni očistek in želene vrednosti faktorja VIII (vsaj 7 dni).

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja naj bosta določena glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. V določenih primerih so lahko potrebni večji odmerki od izračunanih, še posebej na začetku zdravljenja.

Za ugotavljanje primerne odmerka in pogostosti dajanja infuzij se med zdravljenjem svetuje redno določanje vrednosti faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje poteka nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII v plazmi). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnem razpolovnem času zdravila in času okrevanja.

Kontinuirana infuzija

Za izračun začetne hitrosti infundiranja se lahko očistek določi iz krivulje razpada pred kirurškim posegom ali pa tako, da se izhaja iz povprečne populacijske vrednosti (3 - 3,5 ml/h/kg) in se jo nato ustrezno prilagodi.

Hitrost infundiranja (v i.e./kg/h) = očistek (v ml/h/kg) × želena koncentracija faktorja VIII (v i.e./ml)

Za kontinuirano infuzijo so klinično in *in vitro* stabilnost prikazali z uporabo premičnih črpalk s PVC zbiralnikom. Zdravilo Helixate NexGen kot pomožno snov vsebuje majhno količino polisorbata 80, za katerega je znano, da zveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materialov. To je treba upoštevati pri uporabi kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. zdravila Helixate NexGen na kg telesne mase vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, pa bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Helixate NexGen pri otrocih vseh starosti sta bili dokazani. Podatki so bili zbrani v kliničnih preskušanjih pri 61 otrocih, mlajših od 6 let in neintervencijskih kliničnih preskušanjih pri otrocih vseh starosti.

Bolniki z inhibitorji

Pri bolnikih je treba spremljati ali je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. Če se z odmerkom zdravila ne doseže pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi, ali se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je treba preveriti ali je v bolnikovi krvi prisoten inhibitor faktorja VIII. Če je vsebnost inhibitorja manjša kot 10 Bethesda enot (BE) na mililiter, ga je možno nevtralizirati z dodatnim odmerkom rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII in nadaljevati klinično učinkovito zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen. Ob prisotnosti inhibitorja je treba odmerek zdravila prilagajati glede na klinični odgovor in spremljati aktivnost faktorja VIII v plazmi. Pri bolnikih s titrom inhibitorja nad 10 BE ali pozitivno anamnezo je treba razmisliti o uporabi (aktiviranega) koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) ali aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa). Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Helixate NexGen je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen se lahko uporabi kot kontinuirana infuzija. Hitrost infundiranja je treba izračunati glede na očistek in želeno aktivnost FVIII.

Primer: za bolnika teškega 75 kg z očistkom 3 ml/h/kg bi bila začetna hitrost infundiranja 3 i.e./h/kg, da bi dosegli 100 % aktivnost FVIII. Za izračun hitrosti infundiranja v ml/h se hitrost infundiranja i.e./h/kg pomnoži s kg telesne mase/koncentracija raztopine (i.e./ml).

Primer izračuna hitrosti infundiranja kontinuirane infuzije po začetni bolusni injekciji

	želena aktivnost FVIII v plazmi	hitrost infundiranja i.e./h/kg	hitrost infundiranja za 75 kg bolnika ml/h		
očistek: 3 ml/h/kg			koncentracije raztopin rFVIII 100 i.e./ml 200 i.e./ml 400 i.e./ml		
	100 % (1 i.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 i.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 i.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Večje hitrosti infundiranja so lahko potrebne pri večjih krvavitvah ali obsežni poškodbi tkiva med kirurškimi posegi, kadar je očistek zvečan.

Po začetni 24-urni kontinuirani infuziji, je treba vsak dan preračunati očistek na podlagi izmerjene vrednosti FVIII in hitrosti infundiranja z uporabo naslednje enačbe:

očistek = hitrost infundiranja/dejanska koncentracija FVIII.

Med kontinuirano infuzijo je treba infuzijske vreče zamenjati vsakih 24 ur.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znane alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin miši in hrčkov ter poleg faktorja VIII tudi sledi humanih beljakovin (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da naj takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba opozoriti o zgodnjih opozorilnih znakih preobčutljivosti, ki vključujejo izpuščaj, navzeo, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, sopenje, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru šoka je treba uvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Inhibitorji

Kot zaplet pri zdravljenju hemofilije A lahko pri bolnikih nastanejo protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To so običajno IgG imunoglobulini, ki delujejo tako, da zavirajo koagulacijsko delovanje faktorja VIII. Titer inhibitorjev se meri v Bethesda enotah (BE) na mililiter plazme z uporabo ustreznega preskusa. Tveganje za nastanek inhibitorjev je v sorazmerju s časom izpostavljenosti faktorju VIII in med drugim tudi z genetskimi faktorji, pri čemer je tveganje največje v prvih dvajsetih dneh izpostavljenosti. V redkih primerih inhibitorji lahko nastanejo šele po prvih 100 dneh izpostavljenosti.

Pri zamenjavi enega rekombinantnega faktorja VIII z drugim so pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so bili že več kot 100 dni izpostavljeni zdravilu in so imeli v anamnezi nastanek inhibitorjev, opazili primere ponovnega nastanka inhibitorjev (nizek titer). Zato se po kakršni koli zamenjavi zdravila priporoča skrbno spremljanje vseh bolnikov glede nastanka inhibitorjev.

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo koagulacijski faktor VIII, je treba z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi preiskavami skrbno spremljati, ali je prišlo do nastanka inhibitorjev.

Če pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi niso dosežene ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ni mogoče nadzirati, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII. Pri bolnikih z visoko ravniyo inhibitorjev morda zdravljenje s faktorjem VIII ne bo učinkovito in bo treba upoštevati druge možnosti zdravljenja. Potek zdravljenja teh bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v zdravljenju hemofilije in uporabe inhibitorjev faktorja VIII.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji o uporabi kontinuirane infuzije pri kirurških posegih so tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja uporabili heparin.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije, ko je bilo strjevanje krvi normalizirano z zdravljenjem s faktorjem VIII. Zvečanje aktivnosti faktorja VIII po aplikaciji, zlasti v primeru obstoječih srčnožilnih dejavnikov tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Bolnike je treba oceniti in jih spremljati glede dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeleži ime in serijska številka zdravila, da je mogoča povezava med bolnikom in serijo zdravila, ki ga je prejel.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila Helixate NexGen z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij na živalih o vplivu zdravila Helixate NexGen na sposobnost razmnoževanja ni na voljo.

Nosečnost in dojenje

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni, zato ga med nosečnostjo in dojenjem uporabljamo le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Helixate NexGen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravilih, ki vsebujejo rekombinantni faktor VIII, so poročali o preobčutljivostnih ali alergijskih reakcijah (ki lahko vključujejo angioedem, sklenje in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, vročinske oblike, generalizirano urtikarijo, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, sopenje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi šok). Pogosto se pojavijo kožne reakcije, medtem ko se poslabšanje do pojava hude anafilakse (vključno s šokom) pojavi redko.

Pri bolnikih s hemofilijo A lahko nastanejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To stanje se lahko kaže v obliki neustreznega kliničnega odziva. V takih primerih se priporoča posvetovanje z zdravstvenim osebjem, ki je specializirano za obravnavo hemofilije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA).

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standard Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki / neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nastanek inhibitorjev proti FVIII (poročila pri predhodno nezdravljenih bolnikih in minimalno zdravljenih bolnikih)*		nastanek inhibitorjev proti FVIII (*poročila pri minimalno zdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih in postmarketinšk ih študijah)*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu infudiranja		z infundiranjem povezane febrilne reakcije (pireksija)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne kožne reakcije (pruritus, urtikarija in osip)		sistemske preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaksija, navzea, nenormalen krvni tlak in omotica)	
Bolezni živčevja					disgevizija

* glejte poglavje spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastanek inhibitorjev

Poročali so o nastanku inhibitorjev pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikih (*PUP – previously untreated patient / PTP – previously treated patient*) (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so zdravilo Helixate NexGen uporabili za zdravljenje krvavitev pri 37 predhodno nezdravljenih bolnikih in 23 minimalno zdravljenih pediatričnih bolnikih (*MTP – minimally treated patient*, kar pomeni, da so bili izpostavljeni 4 dni ali manj) z rezidualnim faktorjem VIII: $c < 2$ i.e./dl. Pri 5 od 37 (14 %) predhodno nezdravljenih bolnikih in pri 4 od 23 (17 %) minimalno zdravljenih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Helixate NexGen, so inhibitorji nastali v 20 dneh izpostavljenosti. Na splošno so pri 9 od 60 (15 %) bolnikov nastali inhibitorji. Enega bolnika niso spremljali, pri enem pa so je med spremljanjem po študiji ugotovili nastanek nizkega titra inhibitorjev.

V eni opazovalni študiji je bila incidenca nastanka inhibitorja pri uporabi zdravila Helixate NexGen pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A 64/183 (37,7 %) (spremljali so bolnike, ki so bili izpostavljeni do 75 dni).

V kliničnih študijah pri 73 predhodno zdravljenih bolnikih (kar pomeni, da so bili izpostavljeni več kot 100 dni), ki so jih spremljali štiri leta, niso ugotovili *de novo* nastanka inhibitorjev.

V obsežnih poregistracijskih opazovalnih študijah z zdravilom Helixate NexGen, v katere je bilo vključenih več kot 1000 bolnikov, so ugotovili naslednje: inhibitorji so *de novo* nastali pri manj kot 0,2 % predhodno zdravljenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenega učinka pri otrocih enaki kot pri ostalih populacijah bolnikov, razen glede nastanka inhibitorjev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnimi fiziološkim delovanjem. Po injiciranju faktorja VIII bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se zveča aktivnost faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno popravi pomanjkanje faktorja VIII in se zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Farmakodinamični učinki

Za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII *in vitro* se običajno uporablja metoda določanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), ki je pri vseh hemofilikih podaljšan. Stopnja in trajanje normalizacije APTČ sta pri zdravilu Helixate NexGen podobna kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz plazme.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji pri odraslih bolnikih s hemofilijo A, pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, se je pokazalo, da se zdravilo Helixate NexGen lahko uporablja kot kontinuirana infuzija pri kirurških posegih (pred, med in po posegu). V tej študiji so za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah uporabili heparin.

Preobčutljivost

V študijah niso pri nobenem od bolnikov opazili klinično pomembnih titrov protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam obstaja možnost alergijskih reakcij na sestavine zdravila, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indukcija imunske tolerance (ITI – Immune Tolerance Induction)

Podatke o indukciji imunske tolerance so zbrali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so nastali inhibitorji faktorja VIII. Retrospektivni pregled je bil narejen pri 40 bolnikih, v prospektivno klinično študijo na pobudo raziskovalca, pa je bilo vključenih 39 bolnikov. Podatki kažejo, da se zdravilo Helixate NexGen uporablja za indukcijo imunske tolerance. Pri bolnikih, pri katerih je bila imunska toleranca dosežena, je bilo mogoče krvavitev znova preprečiti ali nadzorovati z zdravilom Helixate NexGen, bolniki pa so lahko nadaljevali s profilaktičnim zdravljenjem kot vzdrževalnim zdravljenjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz analize podatkov o *in vivo* uporabnosti zdravila pri predhodno zdravljenih bolnikih z zdravilom Helixate NexGen so ugotovili, da 1 i.e. na kilogram telesne mase povprečno zviša aktivnost faktorja VIII za 2 %. Rezultati so podobni kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz humane plazme.

Porazdelitev in izločanje

Po dajanju zdravila Helixate NexGen se maksimalna aktivnost faktorja VIII zmanjšuje dvofazno eksponentno, razpolovni čas je približno 15 ur. To je podobno kot pri faktorju VIII, pridobljenem iz plazme, kjer je povprečni razpolovni čas približno 13 ur. Dodatni farmakokinetični parametri za bolusno injekcijo zdravila Helixate NexGen so: povprečni čas zadrževanja [PČZ (0 - 48)] je približno 22 ur, očistek pa je približno 160 ml/h. Povprečni začetni očistek pri 14-ih odraslih bolnikih pri katerih je bil narejen večji kirurški poseg in so dobili kontinuirano infuzijo, je 188 ml/h, kar ustreza 3,0 ml/h/kg (območje 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tudi pri dajanju odmerkov, ki so bili nekajkrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (glede na telesno maso) pri različnih laboratorijskih živalih (miš, podgana, kunec in pes) niso opazili nobenih akutnih ali subakutnih toksičnih učinkov zdravila Helixate NexGen.

Specifične študije s ponavljajočimi se odmerki oktokoga alfa na sposobnost razmnoževanja, kronično toksičnost in kancerogeni potencial niso bile narejene zaradi pričakovanega imunskega odgovora vseh ne-humanih sesalcev na heterologne beljakovine.

Študije mutagenega potenciala zdravila Helixate NexGen niso bile narejene, ker pri predhodniku zdravila Helixate NexGen v *in vitro* in *in vivo* študijah niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Za dajanje zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor. Če se uporabi drug pribor je lahko zdravljenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega faktorja strjevanja krvi VIII na notranje stene nekaterih priborov za injiciranje neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

V *in vitro* študijah je bilo zdravilo v PVC vrečkah, pripravljeno za kontinuirano infuzijo, pri temperaturi 30 °C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur. V *in vitro* študijah je bilo po rekonstituciji zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vsako pakiranje zdravila Helixate NexGen vsebuje:

- 1 vialo s praškom (10 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- 1 vialo z vehiklom (6 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- dodatno pakiranje, ki vsebuje:
 - 1 pribor za prenos filtra 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 pribor za vensko punkcijo
 - 1 5 ml brizgo
 - dva alkoholna tampona za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natančna navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priložen zdravilu, Helixate NexGen.

Prašek Helixate NexGen se lahko raztopi le v priloženem vehiklu (2,5 ml vode za injekcije). Za prenos uporabite priložen sterilni pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ena viala vsebuje 1000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa). Humani koagulacijski faktor VIII je izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo (rDNA) v ledvičnih celicah mladičev hrčkov, ki vsebujejo gen za humani faktor VIII.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 ml zdravila Helixate NexGen vsebuje po rekonstituciji približno 400 i.e. (1000 i.e./ 2,5 ml) humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa).

Aktivnost zdravila (i.e.) se ugotavlja z enostopenjskim preizkusom strjevanja krvi, v primerjavi z FDA mega-standardom, ki je bil umerjen v mednarodnih enotah (i.e.) glede na standard SZO. Specifična aktivnost zdravila Helixate NexGen je približno 4000 i.e./mg proteina.

Vehikel: voda za injekcije

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: suh bel do rahlo rumen prašek ali pogača

Vehikel: voda za injekcije, bistra, brezbarvna raztopina

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato ni indiciran za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Zdravilo je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Količine faktorja VIII, potrebne za zdravljenje, so izražene v mednarodnih enotah (i.e.), ki so določene s standardom SZO za faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih

(glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da ena mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase, zveča aktivnost plazemskega faktorja VIII za 1,5 - 2,5 % glede na normalno aktivnost. Potrebni odmerek se izračuna po naslednji formuli:

I. Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) × želeni dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) × 0,5

II. Pričakovani dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) = $\frac{2 \times \text{dani odmerek (i.e.)}}{\text{telesna masa (kg)}}$

Odmerek, pogostnost in trajanje nadomestnega zdravljenja je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (odvisno od telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta in obsega krvavitve, prisotnosti inhibitorjev in od želenega dviga aktivnosti faktorja VIII).

Naslednja tabela prikazuje navodila glede minimalnih vrednosti aktivnosti faktorja VIII v krvi. V primeru pojava navedenih krvavitev, aktivnost faktorja VIII v določenem obdobju ne sme pasti pod dano vrednost (% normalne vrednosti):

stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	zahtevana aktivnost faktorja VIII (%) (i.e./dl)	pogostost odmerjanja (v urah)/ trajanje zdravljenja (v dnevih)
krvavitev		
manjše krvavitve v sklepe, v mišice ali ustno votlino	20 - 40	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (bolečina izgine) oz. rana ni zaceljena.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 - 60	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in se stanje ne izboljša.
življenjsko nevarne krvavitve (npr. intrakranialna krvavitev, krvavitev v grlo, huda abdominalna krvavitev)	60 - 100	Odmerek je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost za bolnika ni odpravljena.
kirurški posegi		
<i>manjši posegi</i> tudi izdrtje zob	30 - 60	Vsaki 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
<i>večji posegi</i>	80 - 100 (pred in po posegu)	a) z bolusnimi infuzijami Infuzijo je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana ne zaceli; nato se nadaljuje z zdravljenjem vsaj še naslednjih 7 dni, tako da se vzdržuje aktivnost faktorja VIII na 30 - 60 % (i.e./dl). b) s kontinuirano infuzijo Pred kirurškim posegom je treba zvečati aktivnost faktorja VIII z začetno bolusno infuzijo ter takoj nadaljevati s kontinuirano infuzijo (i.e./kg/h), ki je prilagojena glede na bolnikov dnevni očistek in želene vrednosti faktorja VIII (vsaj 7 dni).

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja naj bosta določena glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. V določenih primerih so lahko potrebni večji odmerki od izračunanih, še posebej na začetku zdravljenja.

Za ugotavljanje primerne odmerka in pogostosti dajanja infuzij se med zdravljenjem svetuje redno določanje vrednosti faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje poteka nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII v plazmi). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnem razpolovnem času zdravila in času okrevanja.

Kontinuirana infuzija

Za izračun začetne hitrosti infundiranja se lahko očistek določi iz krivulje razpada pred kirurškim posegom ali pa tako, da se izhaja iz povprečne populacijske vrednosti (3 - 3,5 ml/h/kg) in se jo nato ustrezno prilagodi.

Hitrost infundiranja (v i.e./kg/h) = očistek (v ml/h/kg) × želena koncentracija faktorja VIII (v i.e./ml)

Za kontinuirano infuzijo so klinično in *in vitro* stabilnost prikazali z uporabo premičnih črpalk s PVC zbiralnikom. Zdravilo Helixate NexGen kot pomožno snov vsebuje majhno količino polisorbata 80, za katerega je znano, da zveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materialov. To je treba upoštevati pri uporabi kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. zdravila Helixate NexGen na kg telesne mase vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, pa bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Helixate NexGen pri otrocih vseh starosti sta bili dokazani. Podatki so bili zbrani v kliničnih preskušanjih pri 61 otrocih, mlajših od 6 let in neintervencijskih kliničnih preskušanjih pri otrocih vseh starosti.

Bolniki z inhibitorji

Pri bolnikih je treba spremljati ali je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. Če se z odmerkom zdravila ne doseže pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi, ali se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je treba preveriti ali je v bolnikovi krvi prisoten inhibitor faktorja VIII. Če je vsebnost inhibitorja manjša kot 10 Bethesda enot (BE) na mililiter, ga je možno nevtralizirati z dodatnim odmerkom rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII in nadaljevati klinično učinkovito zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen. Ob prisotnosti inhibitorja je treba odmerke zdravila prilagajati glede na klinični odgovor in spremljati aktivnost faktorja VIII v plazmi. Pri bolnikih s titrom inhibitorja nad 10 BE ali pozitivno anamnezo je treba razmisliti o uporabi (aktiviranega) koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) ali aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa). Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Helixate NexGen je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen se lahko uporabi kot kontinuirana infuzija. Hitrost infundiranja je treba izračunati glede na očistek in želeno aktivnost FVIII.

Primer: za bolnika teškega 75 kg z očistkom 3 ml/h/kg bi bila začetna hitrost infundiranja 3 i.e./h/kg, da bi dosegli 100 % aktivnost FVIII. Za izračun hitrosti infundiranja v ml/h se hitrost infundiranja i.e./h/kg pomnoži s kg telesne mase/koncentracija raztopine (i.e./ml).

Primer izračuna hitrosti infundiranja kontinuirane infuzije po začetni bolusni injekciji

	želena aktivnost FVIII v plazmi	hitrost infundiranja i.e./h/kg	hitrost infundiranja za 75 kg bolnika ml/h		
očistek: 3 ml/h/kg			koncentracije raztopin rFVIII 100 i.e./ml 200 i.e./ml 400 i.e./ml		
	100 % (1 i.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 i.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 i.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Večje hitrosti infundiranja so lahko potrebne pri večjih krvavitvah ali obsežni poškodbi tkiva med kirurškimi posegi, kadar je očistek zvečan.

Po začetni 24-urni kontinuirani infuziji, je treba vsak dan preračunati očistek na podlagi izmerjene vrednosti FVIII in hitrosti infundiranja z uporabo naslednje enačbe:

očistek = hitrost infundiranja/dejanska koncentracija FVIII.

Med kontinuirano infuzijo je treba infuzijske vreče zamenjati vsakih 24 ur.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znanе alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin miši in hrčkov ter poleg faktorja VIII tudi sledi humanih beljakovin (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da naj takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba opozoriti o zgodnjih opozorilnih znakih preobčutljivosti, ki vključujejo izpuščaj, navzeo, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, sopenje, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru šoka je treba uvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Inhibitorji

Kot zaplet pri zdravljenju hemofilije A lahko pri bolnikih nastanejo protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To so običajno IgG imunoglobulini, ki delujejo tako, da zavirajo koagulacijsko delovanje faktorja VIII. Titer inhibitorjev se meri v Bethesda enotah (BE) na mililiter plazme z uporabo ustreznega preskusa. Tveganje za nastanek inhibitorjev je v sorazmerju s časom izpostavljenosti faktorju VIII in med drugim tudi z genetskimi faktorji, pri čemer je tveganje največje v prvih dvajsetih dneh izpostavljenosti. V redkih primerih inhibitorji lahko nastanejo šele po prvih 100 dneh izpostavljenosti.

Pri zamenjavi enega rekombinantnega faktorja VIII z drugim so pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so bili že več kot 100 dni izpostavljeni zdravilu in so imeli v anamnezi nastanek inhibitorjev, opazili primere ponovnega nastanka inhibitorjev (nizek titer). Zato se po kakršni koli zamenjavi zdravila priporoča skrbno spremljanje vseh bolnikov glede nastanka inhibitorjev.

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo koagulacijski faktor VIII, je treba z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi preiskavami skrbno spremljati, ali je prišlo do nastanka inhibitorjev.

Če pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi niso dosežene ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ni mogoče nadzirati, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII. Pri bolnikih z visoko ravniyo inhibitorjev morda zdravljenje s faktorjem VIII ne bo učinkovito in bo treba upoštevati druge možnosti zdravljenja. Potek zdravljenja teh bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v zdravljenju hemofilije in uporabe inhibitorjev faktorja VIII.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji o uporabi kontinuirane infuzije pri kirurških posegih so tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja uporabili heparin.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije, ko je bilo strjevanje krvi normalizirano z zdravljenjem s faktorjem VIII. Zvečanje aktivnosti faktorja VIII po aplikaciji, zlasti v primeru obstoječih srčnožilnih dejavnikov tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Bolnike je treba oceniti in jih spremljati glede dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeleži ime in serijska številka zdravila, da je mogoča povezava med bolnikom in serijo zdravila, ki ga je prejel.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila Helixate NexGen z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij na živalih o vplivu zdravila Helixate NexGen na sposobnost razmnoževanja ni na voljo.

Nosečnost in dojenje

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni, zato ga med nosečnostjo in dojenjem uporabljamo le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Helixate NexGen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravilih, ki vsebujejo rekombinantni faktor VIII, so poročali o preobčutljivostnih ali alergijskih reakcijah (ki lahko vključujejo angioedem, sklenje in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, vročinske oblike, generalizirano urtikarijo, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, sopenje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi šok). Pogosto se pojavijo kožne reakcije, medtem ko se poslabšanje do pojava hude anafilakse (vključno s šokom) pojavi redko.

Pri bolnikih s hemofilijo A lahko nastanejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To stanje se lahko kaže v obliki neustreznega kliničnega odziva. V takih primerih se priporoča posvetovanje z zdravstvenim osebjem, ki je specializirano za obravnavo hemofilije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA).

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standard Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki / neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nastanek inhibitorjev proti FVIII (poročila pri predhodno nezdravljenih bolnikih in minimalno zdravljenih bolnikih)*		nastanek inhibitorjev proti FVIII (*poročila pri minimalno zdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih in postmarketinšk ih študijah)*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu infudiranja		z infundiranjem povezane febrilne reakcije (pireksija)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne kožne reakcije (pruritus, urtikarija in osip)		sistemske preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaksija, navzea, nenormalen krvni tlak in omotica)	
Bolezni živčevja					disgevizija

* glejte poglavje spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastanek inhibitorjev

Poročali so o nastanku inhibitorjev pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikih (*PUP – previously untreated patient / PTP – previously treated patient*) (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so zdravilo Helixate NexGen uporabili za zdravljenje krvavitev pri 37 predhodno nezdravljenih bolnikih in 23 minimalno zdravljenih pediatričnih bolnikih (*MTP – minimally treated patient*, kar pomeni, da so bili izpostavljeni 4 dni ali manj) z rezidualnim faktorjem VIII: $c < 2$ i.e./dl. Pri 5 od 37 (14 %) predhodno nezdravljenih bolnikih in pri 4 od 23 (17 %) minimalno zdravljenih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Helixate NexGen, so inhibitorji nastali v 20 dneh izpostavljenosti. Na splošno so pri 9 od 60 (15 %) bolnikov nastali inhibitorji. Enega bolnika niso spremljali, pri enem pa so je med spremljanjem po študiji ugotovili nastanek nizkega titra inhibitorjev.

V eni opazovalni študiji je bila incidenca nastanka inhibitorja pri uporabi zdravila Helixate NexGen pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A 64/183 (37,7 %) (spremljali so bolnike, ki so bili izpostavljeni do 75 dni).

V kliničnih študijah pri 73 predhodno zdravljenih bolnikih (kar pomeni, da so bili izpostavljeni več kot 100 dni), ki so jih spremljali štiri leta, niso ugotovili *de novo* nastanka inhibitorjev.

V obsežnih poregistracijskih opazovalnih študijah z zdravilom Helixate NexGen, v katere je bilo vključenih več kot 1000 bolnikov, so ugotovili naslednje: inhibitorji so *de novo* nastali pri manj kot 0,2 % predhodno zdravljenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenega učinka pri otrocih enaki kot pri ostalih populacijah bolnikov, razen glede nastanka inhibitorjev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnimi fiziološkim delovanjem. Po injiciranju faktorja VIII bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se zveča aktivnost faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno popravi pomanjkanje faktorja VIII in se zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Farmakodinamični učinki

Za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII *in vitro* se običajno uporablja metoda določanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), ki je pri vseh hemofilikih podaljšan. Stopnja in trajanje normalizacije APTČ sta pri zdravilu Helixate NexGen podobna kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz plazme.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji pri odraslih bolnikih s hemofilijo A, pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, se je pokazalo, da se zdravilo Helixate NexGen lahko uporablja kot kontinuirana infuzija pri kirurških posegih (pred, med in po posegu). V tej študiji so za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah uporabili heparin.

Preobčutljivost

V študijah niso pri nobenem od bolnikov opazili klinično pomembnih titrov protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam obstaja možnost alergijskih reakcij na sestavine zdravila, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indukcija imunske tolerance (ITI – Immune Tolerance Induction)

Podatke o indukciji imunske tolerance so zbrali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so nastali inhibitorji faktorja VIII. Retrospektivni pregled je bil narejen pri 40 bolnikih, v prospektivno klinično študijo na pobudo raziskovalca, pa je bilo vključenih 39 bolnikov. Podatki kažejo, da se zdravilo Helixate NexGen uporablja za indukcijo imunske tolerance. Pri bolnikih, pri katerih je bila imunska toleranca dosežena, je bilo mogoče krvavitev znova preprečiti ali nadzorovati z zdravilom Helixate NexGen, bolniki pa so lahko nadaljevali s profilaktičnim zdravljenjem kot vzdrževalnim zdravljenjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz analize podatkov o *in vivo* uporabnosti zdravila pri predhodno zdravljenih bolnikih z zdravilom Helixate NexGen so ugotovili, da 1 i.e. na kilogram telesne mase povprečno zviša aktivnost faktorja VIII za 2 %. Rezultati so podobni kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz humane plazme.

Porazdelitev in izločanje

Po dajanju zdravila Helixate NexGen se maksimalna aktivnost faktorja VIII zmanjšuje dvofazno eksponentno, razpolovni čas je približno 15 ur. To je podobno kot pri faktorju VIII, pridobljenem iz plazme, kjer je povprečni razpolovni čas približno 13 ur. Dodatni farmakokinetični parametri za bolusno injekcijo zdravila Helixate NexGen so: povprečni čas zadrževanja [PČZ (0 - 48)] je približno 22 ur, očistek pa je približno 160 ml/h. Povprečni začetni očistek pri 14-ih odraslih bolnikih pri katerih je bil narejen večji kirurški poseg in so dobili kontinuirano infuzijo, je 188 ml/h, kar ustreza 3,0 ml/h/kg (območje 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tudi pri dajanju odmerkov, ki so bili nekajkrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (glede na telesno maso) pri različnih laboratorijskih živalih (miš, podgana, kunec in pes) niso opazili nobenih akutnih ali subakutnih toksičnih učinkov zdravila Helixate NexGen.

Specifične študije s ponavljajočimi se odmerki oktokoga alfa na sposobnost razmnoževanja, kronično toksičnost in kancerogeni potencial niso bile narejene zaradi pričakovanega imunskega odgovora vseh ne-humanih sesalcev na heterologne beljakovine.

Študije mutagenega potenciala zdravila Helixate NexGen niso bile narejene, ker pri predhodniku zdravila Helixate NexGen v *in vitro* in *in vivo* študijah niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Za dajanje zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor. Če se uporabi drug pribor je lahko zdravljenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega faktorja strjevanja krvi VIII na notranje stene nekaterih priborov za injiciranje neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

V *in vitro* študijah je bilo zdravilo v PVC vrečkah, pripravljeno za kontinuirano infuzijo, pri temperaturi 30 °C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur. V *in vitro* študijah je bilo po rekonstituciji zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vsako pakiranje zdravila Helixate NexGen vsebuje:

- 1 vialo s praškom (10 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- 1 vialo z vehiklom (6 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- dodatno pakiranje, ki vsebuje:
 - 1 pribor za prenos filtra 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 pribor za vensko punkcijo
 - 1 5 ml brizgo
 - dva alkoholna tampona za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natančna navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priložen zdravilu, Helixate NexGen.

Prašek Helixate NexGen se lahko raztopi le v priloženem vehiklu (2,5 ml vode za injekcije). Za prenos uporabite priložen sterilni pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

Previdno obračajte vialo, dokler se ves prašek ne raztopi. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pred uporabo je treba zdravilo za paranteralno uporabo vizualno pregledati, če so v njem delci in če se je spremenila barva. Ne uporabite zdravila Helixate NexGen, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Po rekonstituciji raztopino filtrirajte skozi priporočeni pripor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom v sterilno brizgo (igla in brizga sta priloženi). Zdravilo Helixate NexGen se lahko rekonstituira in uporablja le s sestavnimi deli, priloženimi v vsakem pakiranju.

Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo filtrirati, da se odstrani morebitne delce v raztopini. Pri filtriranju je treba uporabiti adapter Mix2vial.

Za enkratno uporabo. Neuporabljen raztopino je treba zavreči.
Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/144/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 4. avgust 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 6. avgust 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ena viala vsebuje 2000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa). Humani koagulacijski faktor VIII je izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo (rDNA) v ledvičnih celicah mladičev hrčkov, ki vsebujejo gen za humani faktor VIII.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 ml zdravila Helixate NexGen vsebuje po rekonstituciji približno 400 i.e. (2000 i.e./ 5,0 ml) humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa).

Aktivnost zdravila (i.e.) se ugotavlja z enostopenjskim preizkusom strjevanja krvi, v primerjavi z FDA mega-standardom, ki je bil umerjen v mednarodnih enotah (i.e.) glede na standard SZO. Specifična aktivnost zdravila Helixate NexGen je približno 4000 i.e./mg proteina.

Vehikel: voda za injekcije

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: suh bel do rahlo rumen prašek ali pogača

Vehikel: voda za injekcije, bistra, brezbarvna raztopina

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato ni indiciran za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Zdravilo je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Količine faktorja VIII, potrebne za zdravljenje, so izražene v mednarodnih enotah (i.e.), ki so določene s standardom SZO za faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih

(glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da ena mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase, zveča aktivnost plazemskega faktorja VIII za 1,5 - 2,5 % glede na normalno aktivnost. Potrebni odmerek se izračuna po naslednji formuli:

I. Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) × želeni dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) × 0,5

II. Pričakovani dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) = $\frac{2 \times \text{dani odmerek (i.e.)}}{\text{telesna masa (kg)}}$

Odmerek, pogostnost in trajanje nadomestnega zdravljenja je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (odvisno od telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta in obsega krvavitve, prisotnosti inhibitorjev in od želenega dviga aktivnosti faktorja VIII).

Naslednja tabela prikazuje navodila glede minimalnih vrednosti aktivnosti faktorja VIII v krvi. V primeru pojava navedenih krvavitev, aktivnost faktorja VIII v določenem obdobju ne sme pasti pod dano vrednost (% normalne vrednosti):

stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	zahtevana aktivnost faktorja VIII (%) (i.e./dl)	pogostost odmerjanja (v urah)/ trajanje zdravljenja (v dnevih)
krvavitev		
manjše krvavitve v sklepe, v mišice ali ustno votlino	20 - 40	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (bolečina izgine) oz. rana ni zaceljena.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 - 60	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in se stanje ne izboljša.
življenjsko nevarne krvavitve (npr. intrakranialna krvavitev, krvavitev v grlo, huda abdominalna krvavitev)	60 - 100	Odmerek je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost za bolnika ni odpravljena.
kirurški posegi		
<i>manjši posegi</i> tudi izdrtje zob	30 - 60	Vsakih 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
<i>večji posegi</i>	80 - 100 (pred in po posegu)	a) z bolusnimi infuzijami Infuzijo je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana ne zaceli; nato se nadaljuje z zdravljenjem vsaj še naslednjih 7 dni, tako da se vzdržuje aktivnost faktorja VIII na 30 - 60 % (i.e./dl). b) s kontinuirano infuzijo Pred kirurškim posegom je treba zvečati aktivnost faktorja VIII z začetno bolusno infuzijo ter takoj nadaljevati s kontinuirano infuzijo (i.e./kg/h), ki je prilagojena glede na bolnikov dnevni očistek in želene vrednosti faktorja VIII (vsaj 7 dni).

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja naj bosta določena glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. V določenih primerih so lahko potrebni večji odmerki od izračunanih, še posebej na začetku zdravljenja.

Za ugotavljanje primerne odmerka in pogostosti dajanja infuzij se med zdravljenjem svetuje redno določanje vrednosti faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje poteka nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII v plazmi). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnem razpolovnem času zdravila in času okrevanja.

Kontinuirana infuzija

Za izračun začetne hitrosti infundiranja se lahko očistek določi iz krivulje razpada pred kirurškim posegom ali pa tako, da se izhaja iz povprečne populacijske vrednosti (3 - 3,5 ml/h/kg) in se jo nato ustrezno prilagodi.

Hitrost infundiranja (v i.e./kg/h) = očistek (v ml/h/kg) × želena koncentracija faktorja VIII (v i.e./ml)

Za kontinuirano infuzijo so klinično in *in vitro* stabilnost prikazali z uporabo premičnih črpalk s PVC zbiralnikom. Zdravilo Helixate NexGen kot pomožno snov vsebuje majhno količino polisorbata 80, za katerega je znano, da zveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materialov. To je treba upoštevati pri uporabi kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. zdravila Helixate NexGen na kg telesne mase vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, pa bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Helixate NexGen pri otrocih vseh starosti sta bili dokazani. Podatki so bili zbrani v kliničnih preskušanjih pri 61 otrocih, mlajših od 6 let in neintervencijskih kliničnih preskušanjih pri otrocih vseh starosti.

Bolniki z inhibitorji

Pri bolnikih je treba spremljati ali je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. Če se z odmerkom zdravila ne doseže pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi, ali se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je treba preveriti ali je v bolnikovi krvi prisoten inhibitor faktorja VIII. Če je vsebnost inhibitorja manjša kot 10 Bethesda enot (BE) na mililiter, ga je možno nevtralizirati z dodatnim odmerkom rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII in nadaljevati klinično učinkovito zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen. Ob prisotnosti inhibitorja je treba odmerek zdravila prilagajati glede na klinični odgovor in spremljati aktivnost faktorja VIII v plazmi. Pri bolnikih s titrom inhibitorja nad 10 BE ali pozitivno anamnezo je treba razmisliti o uporabi (aktiviranega) koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) ali aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa). Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Helixate NexGen je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen se lahko uporabi kot kontinuirana infuzija. Hitrost infundiranja je treba izračunati glede na očistek in zeleno aktivnost FVIII.

Primer: za bolnika težkega 75 kg z očistkom 3 ml/h/kg bi bila začetna hitrost infundiranja 3 i.e./h/kg, da bi dosegli 100 % aktivnost FVIII. Za izračun hitrosti infundiranja v ml/h se hitrost infundiranja i.e./h/kg pomnoži s kg telesne mase/koncentracija raztopine (i.e./ml).

Primer izračuna hitrosti infundiranja kontinuirane infuzije po začetni bolusni injekciji

	želena aktivnost FVIII v plazmi	hitrost infundiranja i.e./h/kg	hitrost infundiranja za 75 kg bolnika ml/h		
očistek: 3 ml/h/kg			koncentracije raztopin rFVIII 100 i.e./ml 200 i.e./ml 400 i.e./ml		
	100 % (1 i.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 i.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 i.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Večje hitrosti infundiranja so lahko potrebne pri večjih krvavitvah ali obsežni poškodbi tkiva med kirurškimi posegi, kadar je očistek zvečan.

Po začetni 24-urni kontinuirani infuziji, je treba vsak dan preračunati očistek na podlagi izmerjene vrednosti FVIII in hitrosti infundiranja z uporabo naslednje enačbe:

očistek = hitrost infundiranja/dejanska koncentracija FVIII.

Med kontinuirano infuzijo je treba infuzijske vreče zamenjati vsakih 24 ur.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znane alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin miši in hrčkov ter poleg faktorja VIII tudi sledi humanih beljakovin (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da naj takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba opozoriti o zgodnjih opozorilnih znakih preobčutljivosti, ki vključujejo izpuščaj, navzeo, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, sopenje, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru šoka je treba uvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Inhibitorji

Kot zaplet pri zdravljenju hemofilije A lahko pri bolnikih nastanejo protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To so običajno IgG imunoglobulini, ki delujejo tako, da zavirajo koagulacijsko delovanje faktorja VIII. Titer inhibitorjev se meri v Bethesda enotah (BE) na mililiter plazme z uporabo ustreznega preskusa. Tveganje za nastanek inhibitorjev je v sorazmerju s časom izpostavljenosti faktorju VIII in med drugim tudi z genetskimi faktorji, pri čemer je tveganje največje v prvih dvajsetih dneh izpostavljenosti. V redkih primerih inhibitorji lahko nastanejo šele po prvih 100 dneh izpostavljenosti.

Pri zamenjavi enega rekombinantnega faktorja VIII z drugim so pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so bili že več kot 100 dni izpostavljeni zdravilu in so imeli v anamnezi nastanek inhibitorjev, opazili primere ponovnega nastanka inhibitorjev (nizek titer). Zato se po kakršni koli zamenjavi zdravila priporoča skrbno spremljanje vseh bolnikov glede nastanka inhibitorjev.

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo koagulacijski faktor VIII, je treba z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi preiskavami skrbno spremljati, ali je prišlo do nastanka inhibitorjev.

Če pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi niso dosežene ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ni mogoče nadzirati, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII. Pri bolnikih z visoko ravniyo inhibitorjev morda zdravljenje s faktorjem VIII ne bo učinkovito in bo treba upoštevati druge možnosti zdravljenja. Potek zdravljenja teh bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v zdravljenju hemofilije in uporabe inhibitorjev faktorja VIII.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji o uporabi kontinuirane infuzije pri kirurških posegih so tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja uporabili heparin.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije, ko je bilo strjevanje krvi normalizirano z zdravljenjem s faktorjem VIII. Zvečanje aktivnosti faktorja VIII po aplikaciji, zlasti v primeru obstoječih srčnožilnih dejavnikov tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Bolnike je treba oceniti in jih spremljati glede dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeleži ime in serijska številka zdravila, da je mogoča povezava med bolnikom in serijo zdravila, ki ga je prejel.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila Helixate NexGen z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij na živalih o vplivu zdravila Helixate NexGen na sposobnost razmnoževanja ni na voljo.

Nosečnost in dojenje

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni, zato ga med nosečnostjo in dojenjem uporabljamo le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Helixate NexGen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravilih, ki vsebujejo rekombinantni faktor VIII, so poročali o preobčutljivostnih ali alergijskih reakcijah (ki lahko vključujejo angioedem, sklenje in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, vročinske oblike, generalizirano urtikarijo, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, sopenje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi šok). Pogosto se pojavijo kožne reakcije, medtem ko se poslabšanje do pojava hude anafilakse (vključno s šokom) pojavi redko.

Pri bolnikih s hemofilijo A lahko nastanejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To stanje se lahko kaže v obliki neustreznega kliničnega odziva. V takih primerih se priporoča posvetovanje z zdravstvenim osebjem, ki je specializirano za obravnavo hemofilije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA).

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standard Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki / neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nastanek inhibitorjev proti FVIII (poročila pri predhodno nezdravljenih bolnikih in minimalno zdravljenih bolnikih)*		nastanek inhibitorjev proti FVIII (*poročila pri minimalno zdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih in postmarketinšk ih študijah)*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu infudiranja		z infundiranjem povezane febrilne reakcije (pireksija)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne kožne reakcije (pruritus, urtikarija in osip)		sistemske preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaksija, navzea, nenormalen krvni tlak in omotica)	
Bolezni živčevja					disgevizija

* glejte poglavje spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastanek inhibitorjev

Poročali so o nastanku inhibitorjev pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikih (*PUP – previously untreated patient / PTP – previously treated patient*) (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so zdravilo Helixate NexGen uporabili za zdravljenje krvavitev pri 37 predhodno nezdravljenih bolnikih in 23 minimalno zdravljenih pediatričnih bolnikih (*MTP – minimally treated patient*, kar pomeni, da so bili izpostavljeni 4 dni ali manj) z rezidualnim faktorjem VIII: c < 2 i.e./dl. Pri 5 od 37 (14 %) predhodno nezdravljenih bolnikih in pri 4 od 23 (17 %) minimalno zdravljenih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Helixate NexGen, so inhibitorji nastali v 20 dneh izpostavljenosti. Na splošno so pri 9 od 60 (15 %) bolnikov nastali inhibitorji. Enega bolnika niso spremljali, pri enem pa so je med spremljanjem po študiji ugotovili nastanek nizkega titra inhibitorjev.

V eni opazovalni študiji je bila incidenca nastanka inhibitorja pri uporabi zdravila Helixate NexGen pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A 64/183 (37,7 %) (spremljali so bolnike, ki so bili izpostavljeni do 75 dni).

V kliničnih študijah pri 73 predhodno zdravljenih bolnikih (kar pomeni, da so bili izpostavljeni več kot 100 dni), ki so jih spremljali štiri leta, niso ugotovili *de novo* nastanka inhibitorjev.

V obsežnih poregistracijskih opazovalnih študijah z zdravilom Helixate NexGen, v katere je bilo vključenih več kot 1000 bolnikov, so ugotovili naslednje: inhibitorji so *de novo* nastali pri manj kot 0,2 % predhodno zdravljenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenega učinka pri otrocih enaki kot pri ostalih populacijah bolnikov, razen glede nastanka inhibitorjev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnimi fiziološkim delovanjem. Po injiciranju faktorja VIII bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se zveča aktivnost faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno popravi pomanjkanje faktorja VIII in se zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Farmakodinamični učinki

Za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII *in vitro* se običajno uporablja metoda določanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), ki je pri vseh hemofilikih podaljšan. Stopnja in trajanje normalizacije APTČ sta pri zdravilu Helixate NexGen podobna kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz plazme.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji pri odraslih bolnikih s hemofilijo A, pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, se je pokazalo, da se zdravilo Helixate NexGen lahko uporablja kot kontinuirana infuzija pri kirurških posegih (pred, med in po posegu). V tej študiji so za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah uporabili heparin.

Preobčutljivost

V študijah niso pri nobenem od bolnikov opazili klinično pomembnih titrov protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam obstaja možnost alergijskih reakcij na sestavine zdravila, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indukcija imunske tolerance (ITI – Immune Tolerance Induction)

Podatke o indukciji imunske tolerance so zbrali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so nastali inhibitorji faktorja VIII. Retrospektivni pregled je bil narejen pri 40 bolnikih, v prospektivno klinično študijo na pobudo raziskovalca, pa je bilo vključenih 39 bolnikov. Podatki kažejo, da se zdravilo Helixate NexGen uporablja za indukcijo imunske tolerance. Pri bolnikih, pri katerih je bila imunska toleranca dosežena, je bilo mogoče krvavitev znova preprečiti ali nadzorovati z zdravilom Helixate NexGen, bolniki pa so lahko nadaljevali s profilaktičnim zdravljenjem kot vzdrževalnim zdravljenjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz analize podatkov o *in vivo* uporabnosti zdravila pri predhodno zdravljenih bolnikih z zdravilom Helixate NexGen so ugotovili, da 1 i.e. na kilogram telesne mase povprečno zviša aktivnost faktorja VIII za 2 %. Rezultati so podobni kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz humane plazme.

Porazdelitev in izločanje

Po dajanju zdravila Helixate NexGen se maksimalna aktivnost faktorja VIII zmanjšuje dvofazno eksponentno, razpolovni čas je približno 15 ur. To je podobno kot pri faktorju VIII, pridobljenem iz plazme, kjer je povprečni razpolovni čas približno 13 ur. Dodatni farmakokinetični parametri za bolusno injekcijo zdravila Helixate NexGen so: povprečni čas zadrževanja [PČZ (0 - 48)] je približno 22 ur, očistek pa je približno 160 ml/h. Povprečni začetni očistek pri 14-ih odraslih bolnikih pri katerih je bil narejen večji kirurški poseg in so dobili kontinuirano infuzijo, je 188 ml/h, kar ustreza 3,0 ml/h/kg (območje 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tudi pri dajanju odmerkov, ki so bili nekajkrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (glede na telesno maso) pri različnih laboratorijskih živalih (miš, podgana, kunec in pes) niso opazili nobenih akutnih ali subakutnih toksičnih učinkov zdravila Helixate NexGen.

Specifične študije s ponavljajočimi se odmerki oktokoga alfa na sposobnost razmnoževanja, kronično toksičnost in kancerogeni potencial niso bile narejene zaradi pričakovanega imunskega odgovora vseh ne-humanih sesalcev na heterologne beljakovine.

Študije mutagenega potenciala zdravila Helixate NexGen niso bile narejene, ker pri predhodniku zdravila Helixate NexGen v *in vitro* in *in vivo* študijah niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Za dajanje zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor. Če se uporabi drug pribor je lahko zdravljenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega faktorja strjevanja krvi VIII na notranje stene nekaterih priborov za injiciranje neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

V *in vitro* študijah je bilo zdravilo v PVC vrečkah, pripravljeno za kontinuirano infuzijo, pri temperaturi 30 °C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur. V *in vitro* študijah je bilo po rekonstituciji zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vsako pakiranje zdravila Helixate NexGen vsebuje:

- 1 vialo s praškom (10 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- 1 vialo z vehiklom (6 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- dodatno pakiranje, ki vsebuje:
 - 1 pribor za prenos filtra 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 pribor za vensko punkcijo
 - 1 5 ml brizgo
 - dva alkoholna tampona za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natančna navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priložen zdravilu, Helixate NexGen.

Prašek Helixate NexGen se lahko raztopi le v priloženem vehiklu (5,0 ml vode za injekcije). Za prenos uporabite priložen sterilni pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

1. IME ZDRAVILA

Helixate NexGen 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ena viala vsebuje 3000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa). Humani koagulacijski faktor VIII je izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo (rDNA) v ledvičnih celicah mladičev hrčkov, ki vsebujejo gen za humani faktor VIII.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 ml zdravila Helixate NexGen vsebuje po rekonstituciji približno 600 i.e. (3000 i.e./ 5,0 ml) humanega koagulacijskega faktorja VIII (INN: oktokog alfa).

Aktivnost zdravila (i.e.) se ugotavlja z enostopenjskim preizkusom strjevanja krvi, v primerjavi z FDA mega-standardom, ki je bil umerjen v mednarodnih enotah (i.e.) glede na standard SZO. Specifična aktivnost zdravila Helixate NexGen je približno 4000 i.e./mg proteina.

Vehikel: voda za injekcije

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: suh bel do rahlo rumen prašek ali pogača

Vehikel: voda za injekcije, bistra, brezbarvna raztopina

Rekonstituirano zdravilo je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato ni indiciran za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Zdravilo je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije.

Odmerjanje

Količine faktorja VIII, potrebne za zdravljenje, so izražene v mednarodnih enotah (i.e.), ki so določene s standardom SZO za faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena v odstotkih

(glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da ena mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase, zveča aktivnost plazemskega faktorja VIII za 1,5 - 2,5 % glede na normalno aktivnost. Potrebni odmerek se izračuna po naslednji formuli:

I. Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) × želeni dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) × 0,5

II. Pričakovani dvig aktivnosti faktorja VIII (% normalne vrednosti) = $\frac{2 \times \text{dani odmerek (i.e.)}}{\text{telesna masa (kg)}}$

Odmerek, pogostnost in trajanje nadomestnega zdravljenja je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (odvisno od telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta in obsega krvavitve, prisotnosti inhibitorjev in od želenega dviga aktivnosti faktorja VIII).

Naslednja tabela prikazuje navodila glede minimalnih vrednosti aktivnosti faktorja VIII v krvi. V primeru pojava navedenih krvavitev, aktivnost faktorja VIII v določenem obdobju ne sme pasti pod dano vrednost (% normalne vrednosti):

stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	zahtevana aktivnost faktorja VIII (%) (i.e./dl)	pogostost odmerjanja (v urah)/ trajanje zdravljenja (v dnevih)
krvavitev		
manjše krvavitve v sklepe, v mišice ali ustno votlino	20 - 40	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur. Zdravljenje naj traja vsaj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (bolečina izgine) oz. rana ni zaceljena.
obsežnejše krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30 - 60	Odmerek je treba ponoviti vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in se stanje ne izboljša.
življenjsko nevarne krvavitve (npr. intrakranialna krvavitev, krvavitev v grlo, huda abdominalna krvavitev)	60 - 100	Odmerek je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost za bolnika ni odpravljena.
kirurški posegi		
<i>manjši posegi</i> tudi izdrtje zob	30 - 60	Vsaki 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
<i>večji posegi</i>	80 - 100 (pred in po posegu)	a) z bolusnimi infuzijami Infuzijo je treba ponoviti vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana ne zaceli; nato se nadaljuje z zdravljenjem vsaj še naslednjih 7 dni, tako da se vzdržuje aktivnost faktorja VIII na 30 - 60 % (i.e./dl). b) s kontinuirano infuzijo Pred kirurškim posegom je treba zvečati aktivnost faktorja VIII z začetno bolusno infuzijo ter takoj nadaljevati s kontinuirano infuzijo (i.e./kg/h), ki je prilagojena glede na bolnikov dnevni očistek in želene vrednosti faktorja VIII (vsaj 7 dni).

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja naj bosta določena glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. V določenih primerih so lahko potrebni večji odmerki od izračunanih, še posebej na začetku zdravljenja.

Za ugotavljanje primerne odmerka in pogostosti dajanja infuzij se med zdravljenjem svetuje redno določanje vrednosti faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje poteka nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII v plazmi). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, kar se kaže v različnem razpolovnem času zdravila in času okrevanja.

Kontinuirana infuzija

Za izračun začetne hitrosti infundiranja se lahko očistek določi iz krivulje razpada pred kirurškim posegom ali pa tako, da se izhaja iz povprečne populacijske vrednosti (3 - 3,5 ml/h/kg) in se jo nato ustrezno prilagodi.

Hitrost infundiranja (v i.e./kg/h) = očistek (v ml/h/kg) × želena koncentracija faktorja VIII (v i.e./ml)

Za kontinuirano infuzijo so klinično in *in vitro* stabilnost prikazali z uporabo premičnih črpalk s PVC zbiralnikom. Zdravilo Helixate NexGen kot pomožno snov vsebuje majhno količino polisorbata 80, za katerega je znano, da zveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilkloridnih (PVC) materialov. To je treba upoštevati pri uporabi kontinuirane infuzije.

Profilaksa

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. zdravila Helixate NexGen na kg telesne mase vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, pa bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali pa večji odmerki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Helixate NexGen pri otrocih vseh starosti sta bili dokazani. Podatki so bili zbrani v kliničnih preskušanjih pri 61 otrocih, mlajših od 6 let in neintervencijskih kliničnih preskušanjih pri otrocih vseh starosti.

Bolniki z inhibitorji

Pri bolnikih je treba spremljati ali je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. Če se z odmerkom zdravila ne doseže pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi, ali se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je treba preveriti ali je v bolnikovi krvi prisoten inhibitor faktorja VIII. Če je vsebnost inhibitorja manjša kot 10 Bethesda enot (BE) na mililiter, ga je možno nevtralizirati z dodatnim odmerkom rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII in nadaljevati klinično učinkovito zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen. Ob prisotnosti inhibitorja je treba odmerke zdravila prilagajati glede na klinični odgovor in spremljati aktivnost faktorja VIII v plazmi. Pri bolnikih s titrom inhibitorja nad 10 BE ali pozitivno anamnezo je treba razmisliti o uporabi (aktiviranega) koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) ali aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa). Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Helixate NexGen je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena bolnikovemu počutju (največja dovoljena hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Kontinuirana infuzija

Helixate NexGen se lahko uporabi kot kontinuirana infuzija. Hitrost infundiranja je treba izračunati glede na očistek in želeno aktivnost FVIII.

Primer: za bolnika teškega 75 kg z očistkom 3 ml/h/kg bi bila začetna hitrost infundiranja 3 i.e./h/kg, da bi dosegli 100 % aktivnost FVIII. Za izračun hitrosti infundiranja v ml/h se hitrost infundiranja i.e./h/kg pomnoži s kg telesne mase/koncentracija raztopine (i.e./ml).

Primer izračuna hitrosti infundiranja kontinuirane infuzije po začetni bolusni injekciji

	želena aktivnost FVIII v plazmi	hitrost infundiranja i.e./h/kg	hitrost infundiranja za 75 kg bolnika ml/h		
očistek: 3 ml/h/kg			koncentracije raztopin rFVIII 100 i.e./ml 200 i.e./ml 400 i.e./ml		
	100 % (1 i.e./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 i.e./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 i.e./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Večje hitrosti infundiranja so lahko potrebne pri večjih krvavitvah ali obsežni poškodbi tkiva med kirurškimi posegi, kadar je očistek zvečan.

Po začetni 24-urni kontinuirani infuziji, je treba vsak dan preračunati očistek na podlagi izmerjene vrednosti FVIII in hitrosti infundiranja z uporabo naslednje enačbe:

očistek = hitrost infundiranja/dejanska koncentracija FVIII.

Med kontinuirano infuzijo je treba infuzijske vreče zamenjati vsakih 24 ur.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znane alergijske reakcije na beljakovine miši ali hrčkov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Helixate NexGen se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin miši in hrčkov ter poleg faktorja VIII tudi sledi humanih beljakovin (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, da naj takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba opozoriti o zgodnjih opozorilnih znakih preobčutljivosti, ki vključujejo izpuščaj, navzeo, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, sopenje, hipotenzijo in anafilakso.

V primeru šoka je treba uvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Inhibitorji

Kot zaplet pri zdravljenju hemofilije A lahko pri bolnikih nastanejo protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To so običajno IgG imunoglobulini, ki delujejo tako, da zavirajo koagulacijsko delovanje faktorja VIII. Titer inhibitorjev se meri v Bethesda enotah (BE) na mililiter plazme z uporabo ustreznega preskusa. Tveganje za nastanek inhibitorjev je v sorazmerju s časom izpostavljenosti faktorju VIII in med drugim tudi z genetskimi faktorji, pri čemer je tveganje največje v prvih dvajsetih dneh izpostavljenosti. V redkih primerih inhibitorji lahko nastanejo šele po prvih 100 dneh izpostavljenosti.

Pri zamenjavi enega rekombinantnega faktorja VIII z drugim so pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so bili že več kot 100 dni izpostavljeni zdravilu in so imeli v anamnezi nastanek inhibitorjev, opazili primere ponovnega nastanka inhibitorjev (nizek titer). Zato se po kakršni koli zamenjavi zdravila priporoča skrbno spremljanje vseh bolnikov glede nastanka inhibitorjev.

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vsebujejo koagulacijski faktor VIII, je treba z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi preiskavami skrbno spremljati, ali je prišlo do nastanka inhibitorjev.

Če pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi niso dosežene ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ni mogoče nadzirati, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII. Pri bolnikih z visoko ravniyo inhibitorjev morda zdravljenje s faktorjem VIII ne bo učinkovito in bo treba upoštevati druge možnosti zdravljenja. Potek zdravljenja teh bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v zdravljenju hemofilije in uporabe inhibitorjev faktorja VIII.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji o uporabi kontinuirane infuzije pri kirurških posegih so tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja uporabili heparin.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Srčnožilni dogodki

Pri hemofilikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni ali s srčnožilnimi boleznimi obstaja enako tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni kot pri bolnikih, ki nimajo hemofilije, ko je bilo strjevanje krvi normalizirano z zdravljenjem s faktorjem VIII. Zvečanje aktivnosti faktorja VIII po aplikaciji, zlasti v primeru obstoječih srčnožilnih dejavnikov tveganja, predstavlja pri bolniku najmanj enako tveganje za zaporo žil ali miokardni infarkt kakor pri populaciji, ki nima hemofilije. Bolnike je treba oceniti in jih spremljati glede dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

Dokumentiranje

Priporočljivo je, da se po vsaki uporabi zdravila Helixate NexGen zabeleži ime in serijska številka zdravila, da je mogoča povezava med bolnikom in serijo zdravila, ki ga je prejel.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila Helixate NexGen z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij na živalih o vplivu zdravila Helixate NexGen na sposobnost razmnoževanja ni na voljo.

Nosečnost in dojenje

Hemofilija A je pri ženskah zelo redka. Izkušenj o uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni, zato ga med nosečnostjo in dojenjem uporabljamo le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Helixate NexGen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravilih, ki vsebujejo rekombinantni faktor VIII, so poročali o preobčutljivostnih ali alergijskih reakcijah (ki lahko vključujejo angioedem, sklenje in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, vročinske oblike, generalizirano urtikarijo, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, ščemenje, bruhanje, sopenje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilakse (tudi šok). Pogosto se pojavijo kožne reakcije, medtem ko se poslabšanje do pojava hude anafilakse (vključno s šokom) pojavi redko.

Pri bolnikih s hemofilijo A lahko nastanejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju VIII. To stanje se lahko kaže v obliki neustreznega kliničnega odziva. V takih primerih se priporoča posvetovanje z zdravstvenim osebjem, ki je specializirano za obravnavo hemofilije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (uporabljen je najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA).

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standard Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki / neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nastanek inhibitorjev proti FVIII (poročila pri predhodno nezdravljenih bolnikih in minimalno zdravljenih bolnikih)*		nastanek inhibitorjev proti FVIII (**poročila pri minimalno zdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih in postmarketinških študijah)*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu infudiranja		z infundiranjem povezane febrilne reakcije (pireksija)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne kožne reakcije (pruritus, urtikarija in osip)		sistemske preobčutljivostne reakcije (tudi anafilaksija, navzea, nenormalen krvni tlak in omotica)	
Bolezni živčevja					disgevizija

* glejte poglavje spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastanek inhibitorjev

Poročali so o nastanku inhibitorjev pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikih (*PUP – previously untreated patient / PTP – previously treated patient*) (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so zdravilo Helixate NexGen uporabili za zdravljenje krvavitev pri 37 predhodno nezdravljenih bolnikih in 23 minimalno zdravljenih pediatričnih bolnikih (*MTP – minimally treated patient*, kar pomeni, da so bili izpostavljeni 4 dni ali manj) z rezidualnim faktorjem VIII: $c < 2$ i.e./dl. Pri 5 od 37 (14 %) predhodno nezdravljenih bolnikih in pri 4 od 23 (17 %) minimalno zdravljenih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Helixate NexGen, so inhibitorji nastali v 20 dneh izpostavljenosti. Na splošno so pri 9 od 60 (15 %) bolnikov nastali inhibitorji. Enega bolnika niso spremljali, pri enem pa so je med spremljanjem po študiji ugotovili nastanek nizkega titra inhibitorjev.

V eni opazovalni študiji je bila incidenca nastanka inhibitorja pri uporabi zdravila Helixate NexGen pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A 64/183 (37,7 %) (spremljali so bolnike, ki so bili izpostavljeni do 75 dni).

V kliničnih študijah pri 73 predhodno zdravljenih bolnikih (kar pomeni, da so bili izpostavljeni več kot 100 dni), ki so jih spremljali štiri leta, niso ugotovili *de novo* nastanka inhibitorjev.

V obsežnih poregistracijskih opazovalnih študijah z zdravilom Helixate NexGen, v katere je bilo vključenih več kot 1000 bolnikov, so ugotovili naslednje: inhibitorji so *de novo* nastali pri manj kot 0,2 % predhodno zdravljenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenega učinka pri otrocih enaki kot pri ostalih populacijah bolnikov, razen glede nastanka inhibitorjev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in vWF) z različnimi fiziološkim delovanjem. Po injiciranju faktorja VIII bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na vWF. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII:C. Posledice so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe. Krvavitve so lahko spontane ali pa posledica poškodbe oziroma kirurškega posega. Z nadomestnim zdravljenjem se zveča aktivnost faktorja VIII v plazmi. S tem se začasno popravi pomanjkanje faktorja VIII in se zmanjša nagnjenost h krvavitvam.

Farmakodinamični učinki

Za ugotavljanje biološke aktivnosti faktorja VIII *in vitro* se običajno uporablja metoda določanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), ki je pri vseh hemofilikih podaljšan. Stopnja in trajanje normalizacije APTČ sta pri zdravilu Helixate NexGen podobna kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz plazme.

Kontinuirana infuzija

V klinični študiji pri odraslih bolnikih s hemofilijo A, pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, se je pokazalo, da se zdravilo Helixate NexGen lahko uporablja kot kontinuirana infuzija pri kirurških posegih (pred, med in po posegu). V tej študiji so za preprečitev tromboflebitisa na mestu infundiranja tako kot pri drugih dolgotrajnih intravenskih infuzijah uporabili heparin.

Preobčutljivost

V študijah niso pri nobenem od bolnikov opazili klinično pomembnih titrov protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam obstaja možnost alergijskih reakcij na sestavine zdravila, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indukcija imunske tolerance (ITI – Immune Tolerance Induction)

Podatke o indukciji imunske tolerance so zbrali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so nastali inhibitorji faktorja VIII. Retrospektivni pregled je bil narejen pri 40 bolnikih, v prospektivno klinično študijo na pobudo raziskovalca, pa je bilo vključenih 39 bolnikov. Podatki kažejo, da se zdravilo Helixate NexGen uporablja za indukcijo imunske tolerance. Pri bolnikih, pri katerih je bila imunska toleranca dosežena, je bilo mogoče krvavitev znova preprečiti ali nadzorovati z zdravilom Helixate NexGen, bolniki pa so lahko nadaljevali s profilaktičnim zdravljenjem kot vzdrževalnim zdravljenjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz analize podatkov o *in vivo* uporabnosti zdravila pri predhodno zdravljenih bolnikih z zdravilom Helixate NexGen so ugotovili, da 1 i.e. na kilogram telesne mase povprečno zviša aktivnost faktorja VIII za 2 %. Rezultati so podobni kot pri faktorju VIII, ki je pridobljen iz humane plazme.

Porazdelitev in izločanje

Po dajanju zdravila Helixate NexGen se maksimalna aktivnost faktorja VIII zmanjšuje dvofazno eksponentno, razpolovni čas je približno 15 ur. To je podobno kot pri faktorju VIII, pridobljenem iz plazme, kjer je povprečni razpolovni čas približno 13 ur. Dodatni farmakokinetični parametri za bolusno injekcijo zdravila Helixate NexGen so: povprečni čas zadrževanja [PČZ (0 - 48)] je približno 22 ur, očistek pa je približno 160 ml/h. Povprečni začetni očistek pri 14-ih odraslih bolnikih pri katerih je bil narejen večji kirurški poseg in so dobili kontinuirano infuzijo, je 188 ml/h, kar ustreza 3,0 ml/h/kg (območje 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tudi pri dajanju odmerkov, ki so bili nekajkrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (glede na telesno maso) pri različnih laboratorijskih živalih (miš, podgana, kunec in pes) niso opazili nobenih akutnih ali subakutnih toksičnih učinkov zdravila Helixate NexGen.

Specifične študije s ponavljajočimi se odmerki oktokoga alfa na sposobnost razmnoževanja, kronično toksičnost in kancerogeni potencial niso bile narejene zaradi pričakovanega imunskega odgovora vseh ne-humanih sesalcev na heterologne beljakovine.

Študije mutagenega potenciala zdravila Helixate NexGen niso bile narejene, ker pri predhodniku zdravila Helixate NexGen v *in vitro* in *in vivo* študijah niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
natrijev klorid
kalcijev klorid
histidin
polisorbat 80
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Za dajanje zdravila se sme uporabiti samo priloženi pribor. Če se uporabi drug pribor je lahko zdravljenje zaradi adsorpcije humanega rekombinantnega faktorja strjevanja krvi VIII na notranje stene nekaterih priborov za injiciranje neuspešno.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

V *in vitro* študijah je bilo zdravilo v PVC vrečkah, pripravljeno za kontinuirano infuzijo, pri temperaturi 30 °C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur. V *in vitro* študijah je bilo po rekonstituciji zdravilo kemijsko in fizikalno stabilno 3 ure.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V 30-mesečnem roku uporabnosti lahko zdravilo shranjujete v zunanji ovojnini pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Novi datum izteka roka uporabnosti zdravila mora biti naveden na zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Vsako pakiranje zdravila Helixate NexGen vsebuje:

- 1 vialo s praškom (10 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim halogenobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- 1 vialo z vehiklom (6 ml viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom brez lateksa in aluminijasto zaporko)
- dodatno pakiranje, ki vsebuje:
 - 1 pribor za prenos filtra 20/20 (Mix2Vial)
 - 1 pribor za vensko punkcijo
 - 1 5 ml brizgo
 - dva alkoholna tampona za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Natančna navodila za pripravo in uporabo so v navodilu za uporabo ki je priložen zdravilu, Helixate NexGen.

Prašek Helixate NexGen se lahko raztopi le v priloženem vehiklu (5,0 ml vode za injekcije). Za prenos uporabite priložen sterilni pribor za prenos vehikla Mix2Vial s filtrom. Za infundiranje je treba zdravilo pripraviti v aseptičnih pogojih. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, se ga ne sme uporabiti.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

Bayer Corporation (imetnik licence)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
ZDA

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita istočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Helixate NexGen 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 250 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 100 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 viala, ki vsebuje 2,5 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, enkratni odmerek za injiciranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če se hrani pri sobni temperaturi):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko do 12 mesecev shranjujete pri temperaturi do 25 °C do navedenega datuma izteka roka uporabnosti. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na zunanji ovojnini. Zdravilo je treba po rekonstituciji uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/144/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Helixate NexGen 250

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Helixate NexGen 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 100 i.e./ml).

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Navodila za pripravo raztopine Helixate NexGen so navedena v navodilu za uporabo. Uporabite celotno vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Helixate NexGen 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 500 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 200 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 viala, ki vsebuje 2,5 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, enkratni odmerek za injiciranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če se hrani pri sobni temperaturi):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko do 12 mesecev shranjujete pri temperaturi do 25 °C do navedenega datuma izteka roka uporabnosti. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na zunanji ovojnini. Zdravilo je treba po rekonstituciji uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/144/002

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Helixate NexGen 500

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Helixate NexGen 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 200 i.e./ml).

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Navodila za pripravo raztopine Helixate NexGen so navedena v navodilu za uporabo. Uporabite celotno vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Helixate NexGen 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 1000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 400 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 viala, ki vsebuje 2,5 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, enkratni odmerek za injiciranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če se hrani pri sobni temperaturi):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko do 12 mesecev shranjujete pri temperaturi do 25 °C do navedenega datuma izteka roka uporabnosti. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na zunanji ovojnini. Zdravilo je treba po rekonstituciji uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/144/003

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Helixate NexGen 1000

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Helixate NexGen 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 400 i.e./ml).

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Navodila za pripravo raztopine Helixate NexGen so navedena v navodilu za uporabo. Uporabite celotno vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Helixate NexGen 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 2000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 400 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 viala, ki vsebuje 5,0 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, enkratni odmerek za injiciranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če se hrani pri sobni temperaturi):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko do 12 mesecev shranjujete pri temperaturi do 25 °C do navedenega datuma izteka roka uporabnosti. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na zunanji ovojnini. Zdravilo je treba po rekonstituciji uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/144/004

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Helixate NexGen 2000

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Helixate NexGen 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 400 i.e./ml).

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S 5,0 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Navodila za pripravo raztopine Helixate NexGen so navedena v navodilu za uporabo. Uporabite celotno vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5,0 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Helixate NexGen 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 3000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 600 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbit 80, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 viala, ki vsebuje 5,0 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, enkratni odmerek za injiciranje
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

EXP (konec 12 mesečnega obdobja, če se hrani pri sobni temperaturi):

Ne uporabljajte po tem datumu.

Zdravilo lahko do 12 mesecev shranjujete pri temperaturi do 25 °C do navedenega datuma izteka roka uporabnosti. Označite novi datum izteka roka uporabnosti zdravila na zunanji ovojnini. Zdravilo je treba po rekonstituciji uporabiti v 3 urah. Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/144/005

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Helixate NexGen 3000

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Helixate NexGen 3000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3000 i.e. oktokoga alfa (po rekonstituciji 600 i.e./ml).

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S 5,0 ML VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN, ČE JE POTREBNO, POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Navodila za pripravo raztopine Helixate NexGen so navedena v navodilu za uporabo. Uporabite celotno vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5,0 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Helixate NexGen 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.
3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 250 i.e.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Zdravilo Helixate NexGen se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato se ne uporablja za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Viala vsebuje suh bel do rahlo rumen prašek ali pogačo, kot tudi vodo za injekcije, ki se uporablja za rekonstitucijo vsebine vial.

Viala s praškom vsebuje 250 i.e. (mednarodnih enot) oktokoga alfa. Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 100 i.e./ml oktokoga alfa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.

Ne uporabljajte zdravila Helixate NexGen 250 i.e.

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če glede navedenega niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Helixate NexGen 250 i.e. se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Helixate NexGen 250 i.e.

- Če imate občutek tiščanja v prsih, vrtoglavico, omedlevico, občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični kadar stojite, je možno, da imate redko, hudo nenadno alergijsko reakcijo (t.i. anafilaktično reakcijo). V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite zdravniško pomoč.
- Vaš zdravnik bo morda želel opraviti preiskave, da ugotovi ali predpisani odmerek tega zdravila pri vas zadostuje za zagotavljanje želene aktivnosti faktorja VIII.
- Če se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka tega zdravila ne ustavi, se takoj posvetujte z vašim zdravnikom. Možno je, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII in bo vaš zdravnik želel opraviti dodatne preiskave, ki bi to potrdile. Inhibitorji faktorja VIII so protitelesa v krvi, ki zavirajo delovanje faktorja VIII, ki ga uporabljate, zato je faktor VIII pri preprečevanju in nadzoru krvavitev manj učinkovit.
- Če je pri vas že kdaj prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII, obstaja pri zamenjavi enega zdravila s faktorjem VIII z drugim zdravilom s faktorjem VIII, tveganje za ponovni nastanek inhibitorjev.
- Če so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če je za vnos zdravila Helixate NexGen potreben centralni venski kateter (CVK), mora vaš zdravnik upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Izkušenj o plodnosti ali uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

Zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. vsebuje natrij

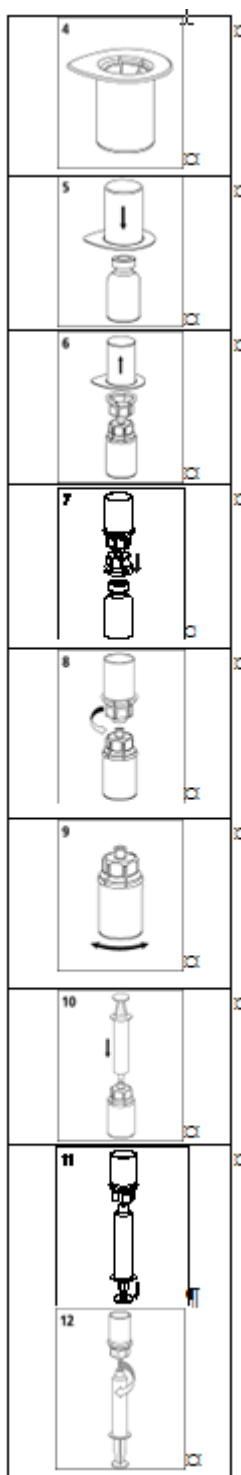
To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.

- Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga je treba uporabiti v 3 urah po rekonstituciji.

- Rekonstitucija in uporaba zdravila morata potekati v aseptičnih pogojih (t.j. čisto in sterilno). Za rekonstitucijo in injiciranje tega zdravila lahko uporabite samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju zdravila. Če se sestavnih delov ne da uporabiti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.
- Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. Za filtriranje uporabite adapter Mix2vial.
- Tega zdravila **ne smete** mešati z drugimi raztopinami za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin z vidnimi delci ali motnih raztopin. Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila vašega zdravnika in naslednje navodilo za pripravo in uporabo:

Rekonstitucija in uporaba



1. S toplo vodo in milom si temeljito umijte roke.
2. Z rokami segrejte neodprti viali na primerno temperaturo (ne več kot 37 °C).
3. Prepričajte se, da sta zamaška vial z zdravilom in vial z vehiklom odstranjena in da so zaporke obrisane z aseptično raztopino, ki se mora posušiti pred odprtjem pakiranja Mix2Vial.
4. Odstranite pokrov s pakiranja Mix2Vial. **Ne** vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota.
5. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto površino in jo trdno primite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek vial z vehiklom.
6. Previdno odstranite pretisni omot iz kompleta Mix2Vial tako, da držite obroč, in potegnite navpično navzgor. Pazite, da potegnate samo pretisni omot in ne kompleta Mix2Vial.
7. Položite vialo z zdravilom na ravno in trdno površino. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, obrnite in potisnite konico prozornega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek vial z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
8. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na strani kjer je zdravilo, z drugo roko pa na strani kjer je vehikel in razstavite komplet na dva dela. Vialo z vehiklom z modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.
9. Vialo z zdravilom s prozornim adapterjem nežno obračajte dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno preglejte, če so v njej prisotni delci in če se je spremenila barva. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je motna, je ne uporabljajte.
10. Potegnite zrak v prazno sterilno brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, pritrdite brizgo na Mix2Vial Luer Lock. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.
11. Medtem ko držite bat brizge pritisnjen, obrnite sistem na glavo in počasi vlecite bat brizge, da se brizga napolni z raztopino.
12. Sedaj ko je raztopina v brizgi, trdno primite brizgo (bat brizge naj gleda navzdol) in odstranite prozoren Mix2Vial adapter z brizge. Brizgo držite pokončno in potiskajte bat toliko časa, da v brizgi ne bo več zraka.
13. Namestite prevezo za žilo.
14. Določite mesto injiciranja in ga dezinficirajte.
15. Punktirajte veno in z obližem pritrdite pribor za punkcijo vene.
16. Pustite, da kri teče nazaj k odprtemu koncu pribora za punkcijo vene in nato pritrdite brizgo z raztopino. Zagotovite, da kri ne teče v brizgo.
17. Odstranite prevezo za žilo.
18. Injicirajte raztopino v veno nekaj minut; pri tem ves čas pazite na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).
19. Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo brizgo, zdravilo pa pripravite kot je opisano zgoraj.
20. Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za punkcijo vene in brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu vboda še dve

minuti pritiskajte blazinico. Potem na rano namestite majhno kompresijsko obvezo.

Zdravljenje krvavitve

Koliko zdravila Helixate NexGen 250 i.e. morate uporabiti in kako pogosto je odvisno od več dejavnikov, npr. vaše telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta krvavitve in kako obsežna je krvavitev, prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII, titra inhibitorjev ter od želene aktivnosti faktorja VIII.

Vaš zdravnik bo izračunal velikost in pogostost dajanja odmerka tega zdravila, ki ga potrebujete, da se pri vas doseže želena aktivnost faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerek in pogostost dajanja odmerka tega zdravila prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. V nekaterih primerih, še posebej na začetku zdravljenja, je potreben večji odmerek zdravila od izračunanega.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, danega vsakih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, morajo biti presledki med odmerki krajši ali pa odmerki večji.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustrezne vrednosti faktorja VIII je priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno potek nadomestnega zdravljenja skrbno spremljati z analizo strjevanja krvi.

Če krvavitev ni nadzorovana

Če aktivnost faktorja VIII v plazmi ni dosežena, oziroma se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. To mora preveriti izkušen zdravnik.

Če menite, da je učinek tega zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Bolniki z inhibitorji

Če vam je vaš zdravnik povedal, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek tega zdravila kot doslej. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko vaš zdravnik odloči za dodatno zdravilo, koncentrat faktorja VIIa ali koncentrat (aktiviranega) protrombinskega kompleksa.

Dodatno zdravljenje vam mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo A. Posvetujte se z vašim zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še kakršnekoli dodatne informacije.

Ne zvečajte odmerka tega zdravila, ki ga uporabljate za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Hitrost injiciranja

To zdravilo je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Trajanje zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo razložil, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo.

Nadomestno zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen 250 i.e. je običajno potrebno celo življenje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 250 i.e. kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 250 i.e., kot bi smeli, prosimo o tem obvestite vašega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte, kot vam je predpisal zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Helixate NexGen, ne da bi se prej posvetovali z vašim zdravnikom.

Dokumentiranje

Priporoča se, da vsakič po uporabi zdravila Helixate NexGen zabeležite ime in številko serije zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **preobčutljivostne reakcije** ali anafilaktični šok (redke neželeni učinek).

Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti:

pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Pogosti:

pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- osip/srbečica
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. pekoča bolečina, prehodna rdečica)

Občasni:

pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno zdravljenih bolnikih

Redki:

pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- preobčutljivostne reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije (ki lahko vključujejo izpuščaj, navzeo, koprivnico, angioedem, mrzlico, vročinski obliv, glavobol, letargijo, sopenje ali težave z dihanjem, nemir, tahikardijo, ščemenje ali anafilaktični šok, npr. tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje, omotica, občutek siljenja na bruhanje in blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- zvišana telesna temperatura

Neznana:

pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- disgevzija

Če opazite katerega od naslednjih simptomov med injiciranjem/infundiranjem:

- tiščanje v prsih/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- občutek siljenja na bruhanje

to lahko pomeni zgodnje opozorilo za pojav preobčutljivosti in anafilaktičnih reakcij.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije je treba injiciranje **takoj ustaviti. Prosimo, da se takoj posvetujete s svojim zdravnikom.**

Protitelesa (inhibitorji)

Nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorji) je znan zaplet pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo A. Vaš zdravnik se lahko odloči za preiskave za spremljanje nastanka inhibitorjev.

V kliničnih preskušanjih pri nobenem izmed bolnikov niso opazili klinično pomembnega nastanka protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Pri nekaterih bolnikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij na snovi, ki jih vsebuje zdravilo, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 250 i.e.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Viala shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, lahko zdravilo v zunanji ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Na zunanji ovojnini morate navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne shranjujte** v hladilniku. Pripravljeno raztopino morate uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne smete** uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Helixate NexGen 250 i.e.

Prašek

Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo.

Druge sestavine zdravila so glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbitat 80 in saharoza (glejte zadnji odstavek poglavja 2).

Vehikel

voda za injekcije, sterilna

Izgled zdravila Helixate NexGen 250 i.e. in vsebina pakiranja

Zdravilo Helixate NexGen 250 i.e. je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pribor za rekonstitucijo in aplikacijo je priložen v vsakem pakiranju zdravila Helixate NexGen 250 i.e..

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Helixate NexGen 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.
3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 500 i.e.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Zdravilo Helixate NexGen se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato se ne uporablja za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Viala vsebuje suh bel do rahlo rumen prašek ali pogačo, kot tudi vodo za injekcije, ki se uporablja za rekonstitucijo vsebine vial.

Viala s praškom vsebuje 500 i.e. (mednarodnih enot) oktokoga alfa. Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 200 i.e./ml oktokoga alfa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.

Ne uporabljajte zdravila Helixate NexGen 500 i.e.

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če glede navedenega niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Helixate NexGen 500 i.e. se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Helixate NexGen 500 i.e.

- Če imate občutek tiščanja v prsih, vrtoglavico, omedlevico, občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični kadar stojite, je možno, da imate redko, hudo nenadno alergijsko reakcijo (t.i. anafilaktično reakcijo). V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite zdravniško pomoč.
- Vaš zdravnik bo morda želel opraviti preiskave, da ugotovi ali predpisani odmerek tega zdravila pri vas zadostuje za zagotavljanje želene aktivnosti faktorja VIII.
- Če se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka tega zdravila ne ustavi, se takoj posvetujte z vašim zdravnikom. Možno je, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII in bo vaš zdravnik želel opraviti dodatne preiskave, ki bi to potrdile. Inhibitorji faktorja VIII so protitelesa v krvi, ki zavirajo delovanje faktorja VIII, ki ga uporabljate, zato je faktor VIII pri preprečevanju in nadzoru krvavitev manj učinkovit.
- Če je pri vas že kdaj prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII, obstaja pri zamenjavi enega zdravila s faktorjem VIII z drugim zdravilom s faktorjem VIII, tveganje za ponovni nastanek inhibitorjev.
- Če so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če je za vnos zdravila Helixate NexGen potreben centralni venski kateter (CVK), mora vaš zdravnik upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Izkušenj o plodnosti ali uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

Zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. vsebuje natrij

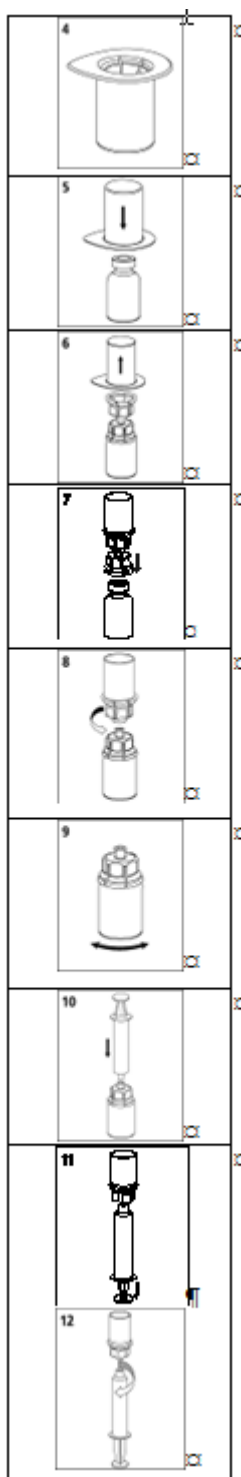
To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.

- Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga je treba uporabiti v 3 urah po rekonstituciji.

- Rekonstitucija in uporaba zdravila morata potekati v aseptičnih pogojih (t.j. čisto in sterilno). Za rekonstitucijo in injiciranje tega zdravila lahko uporabite samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju zdravila. Če se sestavnih delov ne da uporabiti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.
- Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. Za filtriranje uporabite adapter Mix2vial.
- Tega zdravila **ne smete** mešati z drugimi raztopinami za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin z vidnimi delci ali motnih raztopin. Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila vašega zdravnika in naslednje navodilo za pripravo in uporabo:

Rekonstitucija in uporaba



1. S toplo vodo in milom si temeljito umijte roke.
2. Z rokami segrejte neodprti viali na primerno temperaturo (ne več kot 37 °C).
3. Prepričajte se, da sta zamaška viala z zdravilom in viala z vehiklom odstranjena in da so zaporke obrisane z aseptično raztopino, ki se mora posušiti pred odprtjem pakiranja Mix2Vial.
4. Odstranite pokrov s pakiranja Mix2Vial. **Ne** vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota.
5. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto površino in jo trdno primite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek viala z vehiklom.
6. Previdno odstranite pretisni omot iz kompleta Mix2Vial tako, da držite obroč, in potegnite navpično navzgor. Pazite, da potegnete samo pretisni omot in ne kompleta Mix2Vial.
7. Položite vialo z zdravilom na ravno in trdno površino. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, obrnite in potisnite konico prozornega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek viala z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
8. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na strani kjer je zdravilo, z drugo roko pa na strani kjer je vehikel in razstavite komplet na dva dela. Vialo z vehiklom z modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.
9. Vialo z zdravilom s prozornim adapterjem nežno obračajte dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno preglejte, če so v njej prisotni delci in če se je spremenila barva. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je motna, je ne uporabljajte.
10. Potegnite zrak v prazno sterilno brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, pritrdite brizgo na Mix2Vial Luer Lock. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.
11. Medtem ko držite bat brizge pritisnjen, obrnite sistem na glavo in počasi vlecite bat brizge, da se brizga napolni z raztopino.
12. Sedaj ko je raztopina v brizgi, trdno primite brizgo (bat brizge naj gleda navzdol) in odstranite prozoren Mix2Vial adapter z brizge. Brizgo držite pokončno in potiskajte bat toliko časa, da v brizgi ne bo več zraka.
13. Namestite prevezo za žilo.
14. Določite mesto injiciranja in ga dezinficirajte.
15. Punktirajte veno in z obližem pritrdite pribor za punkcijo vene.
16. Pustite, da kri teče nazaj k odprtemu koncu pribora za punkcijo vene in nato pritrdite brizgo z raztopino. Zagotovite, da kri ne teče v brizgo.
17. Odstranite prevezo za žilo.
18. Injicirajte raztopino v veno nekaj minut; pri tem ves čas pazite na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).
19. Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo brizgo, zdravilo pa pripravite kot je opisano zgoraj.
20. Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za punkcijo vene in brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu vboda še dve

minuti pritiskajte blazinico. Potem na rano namestite majhno kompresijsko obvezo.

Zdravljenje krvavitve

Koliko zdravila Helixate NexGen 500 i.e. morate uporabiti in kako pogosto je odvisno od več dejavnikov, npr. vaše telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta krvavitve in kako obsežna je krvavitev, prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII, titra inhibitorjev ter od želene aktivnosti faktorja VIII.

Vaš zdravnik bo izračunal velikost in pogostost dajanja odmerka tega zdravila, ki ga potrebujete, da se pri vas doseže želena aktivnost faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerke in pogostost dajanja odmerka tega zdravila prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. V nekaterih primerih, še posebej na začetku zdravljenja, je potreben večji odmerek zdravila od izračunanega.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, danega vsakih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, morajo biti presledki med odmerki krajši ali pa odmerki večji.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustrezne vrednosti faktorja VIII je priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno potek nadomestnega zdravljenja skrbno spremljati z analizo strjevanja krvi.

Če krvavitev ni nadzorovana

Če aktivnost faktorja VIII v plazmi ni dosežena, oziroma se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. To mora preveriti izkušen zdravnik.

Če menite, da je učinek tega zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Bolniki z inhibitorji

Če vam je vaš zdravnik povedal, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek tega zdravila kot doslej. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko vaš zdravnik odloči za dodatno zdravilo, koncentrat faktorja VIIa ali koncentrat (aktiviranega) protrombinskega kompleksa.

Dodatno zdravljenje vam mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo A. Posvetujte se z vašim zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še kakršnekoli dodatne informacije.

Ne zvečajte odmerka tega zdravila, ki ga uporabljate za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Hitrost injiciranja

To zdravilo je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Trajanje zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo razložil, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo.

Nadomestno zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen 500 i.e. je običajno potrebno celo življenje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 500 i.e. kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 500 i.e., kot bi smeli, prosimo o tem obvestite vašega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte, kot vam je predpisal zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Helixate NexGen, ne da bi se prej posvetovali z vašim zdravnikom.

Dokumentiranje

Priporoča se, da vsakič po uporabi zdravila Helixate NexGen zabeležite ime in številko serije zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **preobčutljivostne reakcije** ali anafilaktični šok (redki neželeni učinek).

Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti:

pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Pogosti:

pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- osip/srbečica
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. pekoča bolečina, prehodna rdečica)

Občasni:

pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno zdravljenih bolnikih

Redki:

pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- preobčutljivostne reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije (ki lahko vključujejo izpuščaj, navzeo, koprivnico, angioedem, mrzlico, vročinski obliv, glavobol, letargijo, sopenje ali težave z dihanjem, nemir, tahikardijo, ščemenje ali anafilaktični šok, npr. tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje, omotica, občutek siljenja na bruhanje in blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- zvišana telesna temperatura

Neznana:

pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- disgevizija

Če opazite katerega od naslednjih simptomov med injiciranjem/infundiranjem:

- tiščanje v prsih/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- občutek siljenja na bruhanje

to lahko pomeni zgodnje opozorilo za pojav preobčutljivosti in anafilaktičnih reakcij.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije je treba injiciranje **takoj ustaviti. Prosimo, da se takoj posvetujete s svojim zdravnikom.**

Protitelesa (inhibitorji)

Nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorji) je znan zaplet pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo A. Vaš zdravnik se lahko odloči za preiskave za spremljanje nastanka inhibitorjev.

V kliničnih preskušanjih pri nobenem izmed bolnikov niso opazili klinično pomembnega nastanka protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Pri nekaterih bolnikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij na snovi, ki jih vsebuje zdravilo, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 500 i.e.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, lahko zdravilo v zunanji ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Na zunanji ovojnini morate navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne shranjujte** v hladilniku. Pripravljeno raztopino morate uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne smete** uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Helixate NexGen 500 i.e.

Prašek

Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo.

Druge sestavine zdravila so glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbitat 80 in saharoza (glejte zadnji odstavek poglavja 2).

Vehikel

voda za injekcije, sterilna

Izgled zdravila Helixate NexGen 500 i.e. in vsebina pakiranja

Zdravilo Helixate NexGen 500 i.e. je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pribor za rekonstitucijo in aplikacijo je priložen v vsakem pakiranju zdravila Helixate NexGen 500 i.e..

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Helixate NexGen 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.
3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 1000 i.e.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Zdravilo Helixate NexGen se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato se ne uporablja za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Viala vsebuje suh bel do rahlo rumen prašek ali pogačo, kot tudi vodo za injekcije, ki se uporablja za rekonstitucijo vsebine vial.

Viala s praškom vsebuje 1000 i.e. (mednarodnih enot) oktokoga alfa. Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 400 i.e./ml oktokoga alfa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.

Ne uporabljajte zdravila Helixate NexGen 1000 i.e.

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če glede navedenega niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Helixate NexGen 1000 i.e. se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Helixate NexGen 1000 i.e.

- Če imate občutek tiščanja v prsih, vrtoglavico, omedlevico, občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični kadar stojite, je možno, da imate redko, hudo nenadno alergijsko reakcijo (t.i. anafilaktično reakcijo). V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite zdravniško pomoč.
- Vaš zdravnik bo morda želel opraviti preiskave, da ugotovi ali predpisani odmerek tega zdravila pri vas zadostuje za zagotavljanje želene aktivnosti faktorja VIII.
- Če se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka tega zdravila ne ustavi, se takoj posvetujte z vašim zdravnikom. Možno je, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII in bo vaš zdravnik želel opraviti dodatne preiskave, ki bi to potrdile. Inhibitorji faktorja VIII so protitelesa v krvi, ki zavirajo delovanje faktorja VIII, ki ga uporabljate, zato je faktor VIII pri preprečevanju in nadzoru krvavitev manj učinkovit.
- Če je pri vas že kdaj prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII, obstaja pri zamenjavi enega zdravila s faktorjem VIII z drugim zdravilom s faktorjem VIII, tveganje za ponovni nastanek inhibitorjev.
- Če so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če je za vnos zdravila Helixate NexGen potreben centralni venski kateter (CVK), mora vaš zdravnik upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Izkušenj o plodnosti ali uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

Zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. vsebuje natrij

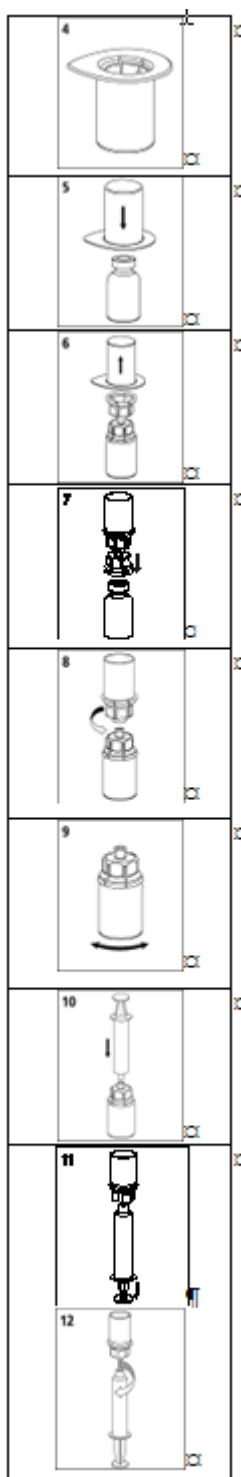
To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.

- Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga je treba uporabiti v 3 urah po rekonstituciji.

- Rekonstitucija in uporaba zdravila morata potekati v aseptičnih pogojih (t.j. čisto in sterilno). Za rekonstitucijo in injiciranje tega zdravila lahko uporabite samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju zdravila. Če se sestavnih delov ne da uporabiti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.
- Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. Za filtriranje uporabite adapter Mix2vial.
- Tega zdravila **ne smete** mešati z drugimi raztopinami za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin z vidnimi delci ali motnih raztopin. Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila vašega zdravnika in naslednje navodilo za pripravo in uporabo:

Rekonstitucija in uporaba



1. S toplo vodo in milom si temeljito umijte roke.
2. Z rokami segrejte neodprti viali na primerno temperaturo (ne več kot 37 °C).
3. Prepričajte se, da sta zamaška vial z zdravilom in vial z vehiklom odstranjena in da so zaporke obrisane z aseptično raztopino, ki se mora posušiti pred odprtjem pakiranja Mix2Vial.
4. Odstranite pokrov s pakiranja Mix2Vial. **Ne** vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota.
5. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto površino in jo trdno primite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek vial z vehiklom.
6. Previdno odstranite pretisni omot iz kompleta Mix2Vial tako, da držite obroč, in potegnite navpično navzgor. Pazite, da potegnate samo pretisni omot in ne kompleta Mix2Vial.
7. Položite vialo z zdravilom na ravno in trdno površino. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, obrnite in potisnite konico prozornega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek vial z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
8. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na strani kjer je zdravilo, z drugo roko pa na strani kjer je vehikel in razstavite komplet na dva dela. Vialo z vehiklom z modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.
9. Vialo z zdravilom s prozornim adapterjem nežno obračajte dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno pregledajte, če so v njej prisotni delci in če se je spremenila barva. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je motna, je ne uporabljajte.
10. Potegnite zrak v prazno sterilno brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, pritrdite brizgo na Mix2Vial Luer Lock. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.
11. Medtem ko držite bat brizge pritisnjen, obrnite sistem na glavo in počasi vlecite bat brizge, da se brizga napolni z raztopino.
12. Sedaj ko je raztopina v brizgi, trdno primite brizgo (bat brizge naj gleda navzdol) in odstranite prozoren Mix2Vial adapter z brizge. Brizgo držite pokončno in potiskajte bat toliko časa, da v brizgi ne bo več zraka.
13. Namestite prevezo za žilo.
14. Določite mesto injiciranja in ga dezinficirajte.
15. Punktirajte veno in z obližem pritrdite pribor za punkcijo vene.
16. Pustite, da kri teče nazaj k odprtemu koncu pribora za punkcijo vene in nato pritrdite brizgo z raztopino. Zagotovite, da kri ne teče v brizgo.
17. Odstranite prevezo za žilo.
18. Injicirajte raztopino v veno nekaj minut; pri tem ves čas pazite na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).
19. Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo brizgo, zdravilo pa pripravite kot je opisano zgoraj.
20. Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za punkcijo vene in brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu vboda še dve

minuti pritiskajte blazinico. Potem na rano namestite majhno kompresijsko obvezo.

Zdravljenje krvavitve

Koliko zdravila Helixate NexGen 1000 i.e. morate uporabiti in kako pogosto je odvisno od več dejavnikov, npr. vaše telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta krvavitve in kako obsežna je krvavitev, prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII, titra inhibitorjev ter od želene aktivnosti faktorja VIII.

Vaš zdravnik bo izračunal velikost in pogostost dajanja odmerka tega zdravila, ki ga potrebujete, da se pri vas doseže želena aktivnost faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerek in pogostost dajanja odmerka tega zdravila prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. V nekaterih primerih, še posebej na začetku zdravljenja, je potreben večji odmerek zdravila od izračunanega.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, danega vsakih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, morajo biti presledki med odmerki krajši ali pa odmerki večji.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustrezne vrednosti faktorja VIII je priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno potek nadomestnega zdravljenja skrbno spremljati z analizo strjevanja krvi.

Če krvavitev ni nadzorovana

Če aktivnost faktorja VIII v plazmi ni dosežena, oziroma se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. To mora preveriti izkušen zdravnik.

Če menite, da je učinek tega zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Bolniki z inhibitorji

Če vam je vaš zdravnik povedal, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek tega zdravila kot doslej. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko vaš zdravnik odloči za dodatno zdravilo, koncentrat faktorja VIIa ali koncentrat (aktiviranega) protrombinskega kompleksa.

Dodatno zdravljenje vam mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo A. Posvetujte se z vašim zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še kakršnekoli dodatne informacije.

Ne zvečajte odmerka tega zdravila, ki ga uporabljate za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Hitrost injiciranja

To zdravilo je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Trajanje zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo razložil, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo.

Nadomestno zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen 1000 i.e. je običajno potrebno celo življenje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 1000 i.e. kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 1000 i.e., kot bi smeli, prosimo o tem obvestite vašega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte, kot vam je predpisal zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Helixate NexGen, ne da bi se prej posvetovali z vašim zdravnikom.

Dokumentiranje

Priporoča se, da vsakič po uporabi zdravila Helixate NexGen zabeležite ime in številko serije zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **preobčutljivostne reakcije** ali anafilaktični šok (redki neželeni učinek).

Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti:

pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Pogosti:

pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- osip/srbečica
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. pekoča bolečina, prehodna rdečica)

Občasni:

pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno zdravljenih bolnikih

Redki:

pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- preobčutljivostne reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije (ki lahko vključujejo izpuščaj, navzeo, koprivnico, angioedem, mrzlico, vročinski obliv, glavobol, letargijo, sopenje ali težave z dihanjem, nemir, tahikardijo, ščemenje ali anafilaktični šok, npr. tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje, omotica, občutek siljenja na bruhanje in blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- zvišana telesna temperatura

Neznana:

pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- disgevizija

Če opazite katerega od naslednjih simptomov med injiciranjem/infundiranjem:

- tiščanje v prsih/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- občutek siljenja na bruhanje

to lahko pomeni zgodnje opozorilo za pojav preobčutljivosti in anafilaktičnih reakcij.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije je treba injiciranje **takoj ustaviti. Prosimo, da se takoj posvetujete s svojim zdravnikom.**

Protitelesa (inhibitorji)

Nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorji) je znan zaplet pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo A. Vaš zdravnik se lahko odloči za preiskave za spremljanje nastanka inhibitorjev.

V kliničnih preskušanjih pri nobenem izmed bolnikov niso opazili klinično pomembnega nastanka protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Pri nekaterih bolnikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij na snovi, ki jih vsebuje zdravilo, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 1000 i.e.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, lahko zdravilo v zunanji ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Na zunanji ovojnini morate navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne shranjujte** v hladilniku. Pripravljeno raztopino morate uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne smete** uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e.

Prašek

Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo.

Druge sestavine zdravila so glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 in saharoza (glejte zadnji odstavek poglavja 2).

Vehikel

voda za injekcije, sterilna

Izgled zdravila Helixate NexGen 1000 i.e. in vsebina pakiranja

Zdravilo Helixate NexGen 1000 i.e. je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pribor za rekonstitucijo in aplikacijo je priložen v vsakem pakiranju zdravila Helixate NexGen 1000 i.e..

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Helixate NexGen 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.
3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 2000 i.e.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Zdravilo Helixate NexGen se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato se ne uporablja za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Viala vsebuje suh bel do rahlo rumen prašek ali pogačo, kot tudi vodo za injekcije, ki se uporablja za rekonstitucijo vsebine vial.

Viala s praškom vsebuje 2000 i.e. (mednarodnih enot) oktokoga alfa. Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 400 i.e./ml oktokoga alfa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.

Ne uporabljajte zdravila Helixate NexGen 2000 i.e.

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če glede navedenega niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Helixate NexGen 2000 i.e. se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Helixate NexGen 2000 i.e.

- Če imate občutek tiščanja v prsih, vrtoglavico, omedlevico, občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični kadar stojite, je možno, da imate redko, hudo nenadno alergijsko reakcijo (t.i. anafilaktično reakcijo). V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite zdravniško pomoč.
- Vaš zdravnik bo morda želel opraviti preiskave, da ugotovi ali predpisani odmerek tega zdravila pri vas zadostuje za zagotavljanje želene aktivnosti faktorja VIII.
- Če se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka tega zdravila ne ustavi, se takoj posvetujte z vašim zdravnikom. Možno je, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII in bo vaš zdravnik želel opraviti dodatne preiskave, ki bi to potrdile. Inhibitorji faktorja VIII so protitelesa v krvi, ki zavirajo delovanje faktorja VIII, ki ga uporabljate, zato je faktor VIII pri preprečevanju in nadzoru krvavitev manj učinkovit.
- Če je pri vas že kdaj prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII, obstaja pri zamenjavi enega zdravila s faktorjem VIII z drugim zdravilom s faktorjem VIII, tveganje za ponovni nastanek inhibitorjev.
- Če so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če je za vnos zdravila Helixate NexGen potreben centralni venski kateter (CVK), mora vaš zdravnik upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Izkušenj o plodnosti ali uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

Zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. vsebuje natrij

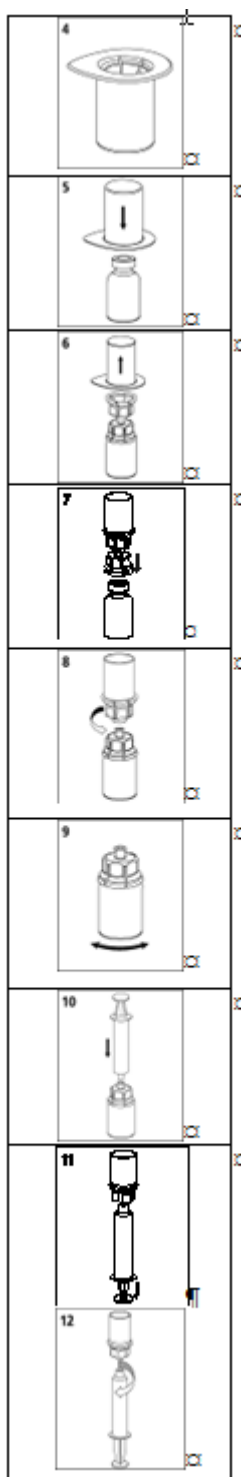
To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.

- Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga je treba uporabiti v 3 urah po rekonstituciji.

- Rekonstitucija in uporaba zdravila morata potekati v aseptičnih pogojih (t.j. čisto in sterilno). Za rekonstitucijo in injiciranje tega zdravila lahko uporabite samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju zdravila. Če se sestavnih delov ne da uporabiti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.
- Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. Za filtriranje uporabite adapter Mix2vial.
- Tega zdravila **ne smete** mešati z drugimi raztopinami za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin z vidnimi delci ali motnih raztopin. Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila vašega zdravnika in naslednje navodilo za pripravo in uporabo:

Rekonstitucija in uporaba



1. S toplo vodo in milom si temeljito umijte roke.
2. Z rokami segrejte neodprti viali na primerno temperaturo (ne več kot 37 °C).
3. Prepričajte se, da sta zamaška vial z zdravilom in vial z vehiklom odstranjena in da so zaporke obrisane z aseptično raztopino, ki se mora posušiti pred odprtjem pakiranja Mix2Vial.
4. Odstranite pokrov s pakiranja Mix2Vial. **Ne** vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota.
5. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto površino in jo trdno primite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek vial z vehiklom.
6. Previdno odstranite pretisni omot iz kompleta Mix2Vial tako, da držite obroč, in potegnite navpično navzgor. Pazite, da potegnete samo pretisni omot in ne kompleta Mix2Vial.
7. Položite vialo z zdravilom na ravno in trdno površino. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, obrnite in potisnite konico prozornega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek vial z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
8. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na strani kjer je zdravilo, z drugo roko pa na strani kjer je vehikel in razstavite komplet na dva dela. Vialo z vehiklom z modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.
9. Vialo z zdravilom s prozornim adapterjem nežno obračajte dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno preglejte, če so v njej prisotni delci in če se je spremenila barva. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je motna, je ne uporabljajte.
10. Potegnite zrak v prazno sterilno brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, pritrdite brizgo na Mix2Vial Luer Lock. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.
11. Medtem ko držite bat brizge pritisnjen, obrnite sistem na glavo in počasi vlecite bat brizge, da se brizga napolni z raztopino.
12. Sedaj ko je raztopina v brizgi, trdno primite brizgo (bat brizge naj gleda navzdol) in odstranite prozoren Mix2Vial adapter z brizge. Brizgo držite pokončno in potiskajte bat toliko časa, da v brizgi ne bo več zraka.
13. Namestite prevezo za žilo.
14. Določite mesto injiciranja in ga dezinficirajte.
15. Punktirajte veno in z obližem pritrdite pribor za punkcijo vene.
16. Pustite, da kri teče nazaj k odprtemu koncu pribora za punkcijo vene in nato pritrdite brizgo z raztopino. Zagotovite, da kri ne teče v brizgo.
17. Odstranite prevezo za žilo.
18. Injicirajte raztopino v veno nekaj minut; pri tem ves čas pazite na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).
19. Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo brizgo, zdravilo pa pripravite kot je opisano zgoraj.
20. Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za punkcijo vene in brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu vboda še dve

minuti pritiskajte blazinico. Potem na rano namestite majhno kompresijsko obvezo.

Zdravljenje krvavitve

Koliko zdravila Helixate NexGen 2000 i.e. morate uporabiti in kako pogosto je odvisno od več dejavnikov, npr. vaše telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta krvavitve in kako obsežna je krvavitev, prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII, titra inhibitorjev ter od želene aktivnosti faktorja VIII.

Vaš zdravnik bo izračunal velikost in pogostost dajanja odmerka tega zdravila, ki ga potrebujete, da se pri vas doseže želena aktivnost faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerke in pogostost dajanja odmerka tega zdravila prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. V nekaterih primerih, še posebej na začetku zdravljenja, je potreben večji odmerek zdravila od izračunanega.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, danega vsakih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, morajo biti presledki med odmerki krajši ali pa odmerki večji.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustrezne vrednosti faktorja VIII je priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno potek nadomestnega zdravljenja skrbno spremljati z analizo strjevanja krvi.

Če krvavitev ni nadzorovana

Če aktivnost faktorja VIII v plazmi ni dosežena, oziroma se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. To mora preveriti izkušen zdravnik.

Če menite, da je učinek tega zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Bolniki z inhibitorji

Če vam je vaš zdravnik povedal, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek tega zdravila kot doslej. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko vaš zdravnik odloči za dodatno zdravilo, koncentrat faktorja VIIa ali koncentrat (aktiviranega) protrombinskega kompleksa.

Dodatno zdravljenje vam mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo A. Posvetujte se z vašim zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še kakršnekoli dodatne informacije.

Ne zvečajte odmerka tega zdravila, ki ga uporabljate za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Hitrost injiciranja

To zdravilo je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Trajanje zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo razložil, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo.

Nadomestno zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen 2000 i.e. je običajno potrebno celo življenje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 2000 i.e. kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 2000 i.e., kot bi smeli, prosimo o tem obvestite vašega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte, kot vam je predpisal zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Helixate NexGen, ne da bi se prej posvetovali z vašim zdravnikom.

Dokumentiranje

Priporoča se, da vsakič po uporabi zdravila Helixate NexGen zabeležite ime in številko serije zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **preobčutljivostne reakcije** ali anafilaktični šok (redki neželeni učinek).

Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti:

pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Pogosti:

pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- osip/srbečica
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. pekoča bolečina, prehodna rdečica)

Občasni:

pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno zdravljenih bolnikih

Redki:

pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- preobčutljivostne reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije (ki lahko vključujejo izpuščaj, navzeo, koprivnico, angioedem, mrzlico, vročinski obliv, glavobol, letargijo, sopenje ali težave z dihanjem, nemir, tahikardijo, ščemenje ali anafilaktični šok, npr. tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje, omotica, občutek siljenja na bruhanje in blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- zvišana telesna temperatura

Neznana:

pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- disgevizija

Če opazite katerega od naslednjih simptomov med injiciranjem/infundiranjem:

- tiščanje v prsih/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- občutek siljenja na bruhanje

to lahko pomeni zgodnje opozorilo za pojav preobčutljivosti in anafilaktičnih reakcij.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije je treba injiciranje **takoj ustaviti. Prosimo, da se takoj posvetujete s svojim zdravnikom.**

Protitelesa (inhibitorji)

Nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorji) je znan zaplet pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo A. Vaš zdravnik se lahko odloči za preiskave za spremljanje nastanka inhibitorjev.

V kliničnih preskušanjih pri nobenem izmed bolnikov niso opazili klinično pomembnega nastanka protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Pri nekaterih bolnikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij na snovi, ki jih vsebuje zdravilo, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 2000 i.e.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, lahko zdravilo v zunanji ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Na zunanji ovojnini morate navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne shranjujte** v hladilniku. Pripravljeno raztopino morate uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne smete** uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e.

Prašek

Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo.

Druge sestavine zdravila so glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 in saharoza (glejte zadnji odstavek poglavja 2).

Vehikel

voda za injekcije, sterilna

Izgled zdravila Helixate NexGen 2000 i.e. in vsebina pakiranja

Zdravilo Helixate NexGen 2000 i.e. je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pribor za rekonstitucijo in aplikacijo je priložen v vsakem pakiranju zdravila Helixate NexGen 2000 i.e..

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Helixate NexGen 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa)

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.
3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 3000 i.e.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. vsebuje zdravilno učinkovino humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa).

Zdravilo Helixate NexGen se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ne vsebuje von Willebrandovega faktorja, zato se ne uporablja za zdravljenje von Willebrandove bolezni.

Viala vsebuje suh bel do rahlo rumen prašek ali pogačo, kot tudi vodo za injekcije, ki se uporablja za rekonstitucijo vsebine vial.

Viala s praškom vsebuje 3000 i.e. (mednarodnih enot) oktokoga alfa. Po rekonstituciji z vodo za injekcije ena viala vsebuje 600 i.e./ml oktokoga alfa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.

Ne uporabljajte zdravila Helixate NexGen 3000 i.e.

- če ste alergični na oktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 in v zadnjem odstavku poglavja 2),
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčkov.

Če glede navedenega niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Helixate NexGen 3000 i.e. se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Helixate NexGen 3000 i.e.

- Če imate občutek tiščanja v prsih, vrtoglavico, omedlevico, občutek siljenja na bruhanje ali ste omotični kadar stojite, je možno, da imate redko, hudo nenadno alergijsko reakcijo (t.i. anafilaktično reakcijo). V tem primeru takoj **prenehajte uporabljati zdravilo** in poiščite zdravniško pomoč.
- Vaš zdravnik bo morda želel opraviti preiskave, da ugotovi ali predpisani odmerek tega zdravila pri vas zadostuje za zagotavljanje želene aktivnosti faktorja VIII.
- Če se krvavitev po uporabi za vas predpisanega običajnega odmerka tega zdravila ne ustavi, se takoj posvetujte z vašim zdravnikom. Možno je, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII in bo vaš zdravnik želel opraviti dodatne preiskave, ki bi to potrdile. Inhibitorji faktorja VIII so protitelesa v krvi, ki zavirajo delovanje faktorja VIII, ki ga uporabljate, zato je faktor VIII pri preprečevanju in nadzoru krvavitev manj učinkovit.
- Če je pri vas že kdaj prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII, obstaja pri zamenjavi enega zdravila s faktorjem VIII z drugim zdravilom s faktorjem VIII, tveganje za ponovni nastanek inhibitorjev.
- Če so vam povedali, da imate bolezen srca ali pri vas obstaja tveganje za bolezen srca, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če je za vnos zdravila Helixate NexGen potreben centralni venski kateter (CVK), mora vaš zdravnik upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Izkušenj o plodnosti ali uporabi zdravila Helixate NexGen med nosečnostjo in dojenjem ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

Zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. vsebuje natrij

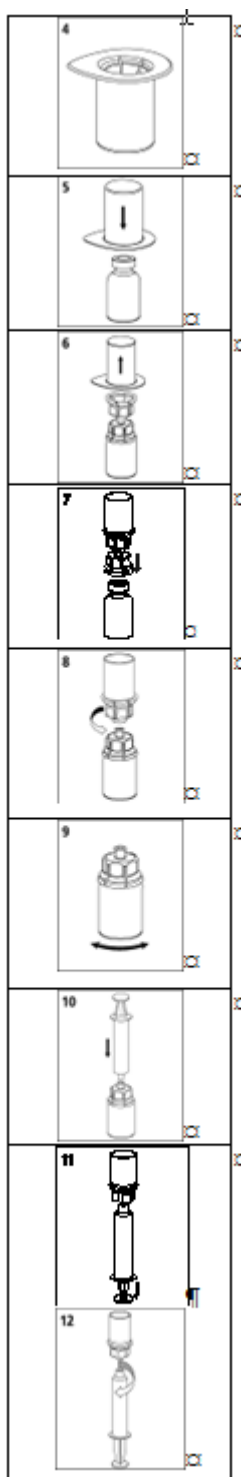
To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.

- Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga je treba uporabiti v 3 urah po rekonstituciji.

- Rekonstitucija in uporaba zdravila morata potekati v aseptičnih pogojih (t.j. čisto in sterilno). Za rekonstitucijo in injiciranje tega zdravila lahko uporabite samo pribor, ki je priložen v vsakem pakiranju zdravila. Če se sestavnih delov ne da uporabiti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če je kateri koli sestavni del pakiranja odprt ali poškodovan, ga ne uporabite.
- Rekonstituirano zdravilo morate pred uporabo filtrirati, da odstranite morebitne delce v raztopini. Za filtriranje uporabite adapter Mix2vial.
- Tega zdravila **ne smete** mešati z drugimi raztopinami za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin z vidnimi delci ali motnih raztopin. Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila vašega zdravnika in naslednje navodilo za pripravo in uporabo:

Rekonstitucija in uporaba



1. S toplo vodo in milom si temeljito umijte roke.
2. Z rokami segrejte neodprti viali na primerno temperaturo (ne več kot 37 °C).
3. Prepričajte se, da sta zamaška viala z zdravilom in viala z vehiklom odstranjena in da so zaporke obrisane z aseptično raztopino, ki se mora posušiti pred odprtjem pakiranja Mix2Vial.
4. Odstranite pokrov s pakiranja Mix2Vial. **Ne** vzemite Mix2Vial iz pretisnega omota.
5. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto površino in jo trdno primite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in potisnite konico modrega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek viala z vehiklom.
6. Previdno odstranite pretisni omot iz kompleta Mix2Vial tako, da držite obroč, in potegnite navpično navzgor. Pazite, da potegnete samo pretisni omot in ne kompleta Mix2Vial.
7. Položite vialo z zdravilom na ravno in trdno površino. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, obrnite in potisnite konico prozornega adapterja **naravnost navzdol** skozi zamašek viala z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
8. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na strani kjer je zdravilo, z drugo roko pa na strani kjer je vehikel in razstavite komplet na dva dela. Vialo z vehiklom z modrim adapterjem Mix2Vial zavržite.
9. Vialo z zdravilom s prozornim adapterjem nežno obračajte dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Pred uporabo zdravila raztopino vizualno preglejte, če so v njej prisotni delci in če se je spremenila barva. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je motna, je ne uporabljajte.
10. Potegnite zrak v prazno sterilno brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, pritrdite brizgo na Mix2Vial Luer Lock. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.
11. Medtem ko držite bat brizge pritisnjen, obrnite sistem na glavo in počasi vlecite bat brizge, da se brizga napolni z raztopino.
12. Sedaj ko je raztopina v brizgi, trdno primite brizgo (bat brizge naj gleda navzdol) in odstranite prozoren Mix2Vial adapter z brizge. Brizgo držite pokončno in potiskajte bat toliko časa, da v brizgi ne bo več zraka.
13. Namestite prevezo za žilo.
14. Določite mesto injiciranja in ga dezinficirajte.
15. Punktirajte veno in z obližem pritrdite pribor za punkcijo vene.
16. Pustite, da kri teče nazaj k odprtemu koncu pribora za punkcijo vene in nato pritrdite brizgo z raztopino. Zagotovite, da kri ne teče v brizgo.
17. Odstranite prevezo za žilo.
18. Injicirajte raztopino v veno nekaj minut; pri tem ves čas pazite na položaj igle. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).
19. Če je potreben dodaten odmerek zdravila, uporabite novo brizgo, zdravilo pa pripravite kot je opisano zgoraj.
20. Če dodaten odmerek ni potreben, odstranite pribor za punkcijo vene in brizgo. Držite roko iztegnjeno in na mestu vboda še dve

minuti pritiskajte blazinico. Potem na rano namestite majhno kompresijsko obvezo.

Zdravljenje krvavitve

Koliko zdravila Helixate NexGen 3000 i.e. morate uporabiti in kako pogosto je odvisno od več dejavnikov, npr. vaše telesne mase, stopnje motnje strjevanja krvi, mesta krvavitve in kako obsežna je krvavitev, prisotnosti inhibitorjev faktorja VIII, titra inhibitorjev ter od želene aktivnosti faktorja VIII.

Vaš zdravnik bo izračunal velikost in pogostost dajanja odmerka tega zdravila, ki ga potrebujete, da se pri vas doseže želena aktivnost faktorja VIII v krvi. Zdravnik mora odmerek in pogostost dajanja odmerka tega zdravila prilagoditi glede na vaše individualne potrebe. V nekaterih primerih, še posebej na začetku zdravljenja, je potreben večji odmerek zdravila od izračunanega.

Preprečevanje krvavitve

Če zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. uporabljate za preprečevanje krvavitev (profilakso), bo velikost odmerka za vas izračunal zdravnik. Velikost odmerka bo običajno od 20 do 40 i.e. oktokoga alfa na kilogram telesne mase, danega vsakih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, morajo biti presledki med odmerki krajši ali pa odmerki večji.

Laboratorijske preiskave

Za doseganje in vzdrževanje ustrezne vrednosti faktorja VIII je priporočljivo, da se v rednih presledkih naredijo ustrezne laboratorijske preiskave plazme. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno potek nadomestnega zdravljenja skrbno spremljati z analizo strjevanja krvi.

Če krvavitev ni nadzorovana

Če aktivnost faktorja VIII v plazmi ni dosežena, oziroma se krvavitev kljub primernemu odmerku ne ustavi, je prišlo do nastanka inhibitorjev faktorja VIII. To mora preveriti izkušen zdravnik.

Če menite, da je učinek tega zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Bolniki z inhibitorji

Če vam je vaš zdravnik povedal, da so pri vas nastali inhibitorji faktorja VIII, boste morda za nadzor krvavitev potrebovali večji odmerek tega zdravila kot doslej. Če tudi večji odmerek ne bo zadostoval, se lahko vaš zdravnik odloči za dodatno zdravilo, koncentrat faktorja VIIa ali koncentrat (aktiviranega) protrombinskega kompleksa.

Dodatno zdravljenje vam mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo A. Posvetujte se z vašim zdravnikom, če v zvezi s tem potrebujete še kakršnekoli dodatne informacije.

Ne zvečajte odmerka tega zdravila, ki ga uporabljate za nadzor krvavitev, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Hitrost injiciranja

To zdravilo je treba injicirati intravensko nekaj minut. Hitrost injiciranja naj bo prilagojena počutju bolnika (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min).

Trajanje zdravljenja

Vaš zdravnik vam bo razložil, kako pogosto in v kakšnih presledkih morate uporabljati to zdravilo.

Nadomestno zdravljenje z zdravilom Helixate NexGen 3000 i.e. je običajno potrebno celo življenje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 3000 i.e. kot bi smeli

Ni poročil o prevelikem odmerjanju rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Helixate NexGen 3000 i.e., kot bi smeli, prosimo o tem obvestite vašega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.

- Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte, kot vam je predpisal zdravnik.
- **Ne vzemite** dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če želite prenehati uporabljati zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Helixate NexGen, ne da bi se prej posvetovali z vašim zdravnikom.

Dokumentiranje

Priporoča se, da vsakič po uporabi zdravila Helixate NexGen zabeležite ime in številko serije zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so **preobčutljivostne reakcije** ali anafilaktični šok (redki neželeni učinek).

Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba **takoj prenehati** z injiciranjem/infundiranjem. **Takoj se posvetujte z zdravnikom.**

Seznam možnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti:

pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Pogosti:

pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- osip/srbečica
- lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. pekoča bolečina, prehodna rdečica)

Občasni:

pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorjev) pri predhodno zdravljenih bolnikih

Redki:

pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- preobčutljivostne reakcije, tudi hude nenadne alergijske reakcije (ki lahko vključujejo izpuščaj, navzeo, koprivnico, angioedem, mrzlico, vročinski obliv, glavobol, letargijo, sopenje ali težave z dihanjem, nemir, tahikardijo, ščemenje ali anafilaktični šok, npr. tiščanje v prsnem košu/splošno slabo počutje, omotica, občutek siljenja na bruhanje in blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- zvišana telesna temperatura

Neznana:

pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- disgevizija

Če opazite katerega od naslednjih simptomov med injiciranjem/infundiranjem:

- tiščanje v prsih/splošno slabo počutje
- omotica
- blaga hipotenzija (blago znižanje krvnega tlaka, zaradi česar se vam lahko vrti, kadar stojite)
- občutek siljenja na bruhanje

to lahko pomeni zgodnje opozorilo za pojav preobčutljivosti in anafilaktičnih reakcij.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije je treba injiciranje **takoj ustaviti. Prosimo, da se takoj posvetujete s svojim zdravnikom.**

Protitelesa (inhibitorji)

Nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (inhibitorji) je znan zaplet pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo A. Vaš zdravnik se lahko odloči za preiskave za spremljanje nastanka inhibitorjev.

V kliničnih preskušanjih pri nobenem izmed bolnikov niso opazili klinično pomembnega nastanka protiteles proti beljakovinam miši in hrčkov, ki so v sledovih prisotne v zdravilu. Pri nekaterih bolnikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij na snovi, ki jih vsebuje zdravilo, npr. na sledove beljakovin miši in hrčkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Helixate NexGen 3000 i.e.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Viala shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, lahko zdravilo v zunanji ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 12 mesecev. V tem primeru rok uporabnosti zdravila poteče ob koncu 12-mesečnega obdobja ali z datumom izteka roka uporabnosti, navedenega na viali zdravila, odvisno kateri je prej. Na zunanji ovojnini morate navesti novi datum izteka roka uporabnosti zdravila.

Po rekonstituciji raztopine **ne shranjujte** v hladilniku. Pripravljeno raztopino morate uporabiti v 3 urah. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Tega zdravila **ne smete** uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepkah in škatlah. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce ali je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e.

Prašek

Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) izdelan z rekombinantno DNA tehnologijo.

Druge sestavine zdravila so glicin, natrijev klorid, kalcijev klorid, histidin, polisorbat 80 in saharoza (glejte zadnji odstavek poglavja 2).

Vehikel

voda za injekcije, sterilna

Izgled zdravila Helixate NexGen 3000 i.e. in vsebina pakiranja

Zdravilo Helixate NexGen 3000 i.e. je na voljo kot prašek (suh, bel do rahlo rumen prašek ali pogača) in vehikel za raztopino za injiciranje. Po rekonstituciji je raztopina bistra. Pribor za rekonstitucijo in aplikacijo je priložen v vsakem pakiranju zdravila Helixate NexGen 3000 i.e..

Imetnik dovoljenja za promet

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Nemčija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.