

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Helixate NexGen 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i babyhamsternjurceller, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Helixate NexGen innehåller ungefär 100 IE (250 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos Helixate NexGen är ca 4000 IE/mg protein.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: torrt vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka.

Lösningsmedlet är vatten för injektioner och tillhandahålls i en injektionsflaska.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett

procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

I. $\text{Lämplig IE} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad faktor VIII-stegring (\% av normal)} \times 0,5$

II. $\text{Förväntad faktor VIII-stegring (\% av normal)} = \frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{Kroppsvikt (kg)}}$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåts.
Livshotande blödningar (såsom intrakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner: Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30-60 % (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämmningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på

uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml).
Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. Helixate NexGen innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat-80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE Helixate NexGen per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Helixate NexGen för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitor-koncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med Helixate NexGen. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitor-koncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Helixate NexGen ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderas via kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån. Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktor VIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusionshastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Helixate NexGen. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt 5.1).

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten uppmanas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili typ A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunglobuliner som riktas mot den prokoagulerande aktiviteten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BU) per ml plasma med hjälp av det modifierade testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till exponering för faktor VIII och till genetiska faktorer bland annat, med högst risk inom de första 20 exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 dagars exponering. Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med fler än 100 exponeringsdagar och som tidigare har bildat inhibitorer. Därför rekommenderas det noggrann övervakning av alla patienter med avseende på utveckling av inhibitorer vid byte av preparat.

I allmänhet, bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant avseende utveckling av inhibitorer genom lämplig uppföljning av kliniskt tillstånd och laborietester. Om förväntad faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödningen ej kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII inhibitorer utföras. Det kan hända att behandling med faktor VIII inte är effektiv hos patienter med hög inhibitornivå och att andra behandlingsalternativ behövs övervägas. Sådana patienter ska vårdas under ledning av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförlutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningsnummeret registreras varje gång Helixate NexGen ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Helixate NexGen och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Helixate NexGen.

Graviditet och amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av Helixate NexGen under graviditet och amning. Därför ska Helixate NexGen användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Helixate NexGen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

Patienter med hemofili A kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII. Tillståndet kan yttra sig som otillräckligt kliniskt svar, se avsnitt 4.4. Vid sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilicenter.

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (organsystemklassificering och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA standard System/organ-klass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta / ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PUP:er och MTP:er)		Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PTP:er och kliniska prövningar och studier efter marknadsintroduktionen)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	
Immunsystemet		Hudrelaterade överkänslighetsreaktioner (pruritus, urtikaria och hudutslag)		Systemiska överkänslighetsreaktioner (inkl. anafylaktisk reaktion, illamående, onormalt blodtryck, yrsel)	
Centrala och perifera nervsystemet					Dysgeusi

PUP:er = tidigare obehandlade patienter

PTP:er = tidigare behandlade patienter

MTP:er = tidigare minimalt behandlade patienter

* se avsnittet nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utveckling av Inhibitor

Inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade och behandlade patienter (PUP:er/PTP:er) har rapporterats, se avsnitt 4.4.

I kliniska studier har Helixate NexGen använts vid behandling av blödning hos 37 tidigare obehandlade patienter (PUP:er) och 23 minimalt behandlade pediatrika patienter (MTP:er, definierade som haft 4 eller färre exponeringsdagar). Hos dessa patienter var residual FVIII:C < 2 IE/dl. 5 av 37 (14 %) PUP och 4 av 23 (17 %) MTP patienter behandlade med Helixate NexGen utvecklade inhibitorer inom 20 exponeringsdagar. Totalt 9 av 60 patienter (15 %) utvecklade inhibitorer. En patient förlorades vid uppföljning, och en patient utvecklade inhibitor med låg titer under post-studie uppföljning.

I en observationell studie hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A utvecklade 64 av 183 (37,7 %) inhibitor efter behandling med Helixate NexGen (uppföljning i upp till 75 exponeringsdagar).

I kliniska studier med 73 tidigare behandlade patienter (PTP, definierade som haft fler än 100 exponeringsdagar) uppföljda över 4 år, hittades inga de-novo inhibitorer. I utförliga post-registrerings observationella studier med Helixate NexGen som omfattade fler än 1000 patienter utvecklade färre än 0,2 % PTP de-novo inhibitorer.

Pediatrik population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av Helixate NexGen är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att Helixate NexGen kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande spårmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att Helixate NexGen har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnått kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med Helixate NexGen, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Analys av alla dokumenterade "recoveries" *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för Helixate NexGen. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII derivat ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av Helixate NexGen minskar maximala faktor VIII-aktiviteten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderivat faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för Helixate NexGen vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca 160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för Helixate NexGen som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvaret mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för Helixate NexGen har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns avsnitt 6.6.

Använd endast medföljande bipackat injektionsset eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan den förpackade produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går produkten ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Helixate NexGen innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- en injektionsflaska med spädningsvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå klorbutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsset med filter 20/20
 - 1 injektionsset
 - 1 5 ml engångsspruta
 - 2 alkoholtorkar för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Helixate NexGen är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Helixate NexGen pulver ska endast beredas med den bipackade spädningsvätskan (2,5 ml vatten för injektionsvätskor) och med användande av det medföljande Mix2Vial-överföringssetet med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Helixate NexGen om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning förs lösningen genom Mix2Vial-överföringsset med filter in i den sterila engångssprutan (båda följer med förpackningen). Helixate NexGen ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när den flödar genom Mix2Vial-adaptern.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 06 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Helixate NexGen 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i babyhamsternjur-celler, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Helixate NexGen innehåller ungefär 200 IE (500 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos Helixate NexGen är ca 4000 IE/mg protein.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: torrt vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka.

Lösningsmedlet är vatten för injektioner och tillhandahålls i en injektionsflaska.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett

procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

I. $\text{Lämplig IE} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad faktor VIII-stegring (\% av normal)} \times 0,5$

II. $\text{Förväntad faktor VIII-stegring (\% av normal)} = \frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{Kroppsvikt (kg)}}$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåts.
Livshotande blödningar (såsom intrakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner: Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30-60 % (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämmningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på

uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml).
Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. Helixate NexGen innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat-80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE Helixate NexGen per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Helixate NexGen för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitor-koncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med Helixate NexGen. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitor-koncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Helixate NexGen ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderas via kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån. Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktor VIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusionshastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Helixate NexGen. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt 5.1).

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten uppmanas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili typ A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunglobuliner som riktar sig mot den prokoagulerande aktiviteten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BU) per ml plasma med hjälp av det modifierade testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till exponering för faktor VIII och till genetiska faktorer bland annat, med högst risk inom de första 20 exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 dagars exponering. Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med fler än 100 exponeringsdagar och som tidigare har bildat inhibitorer. Därför rekommenderas det noggrann övervakning av alla patienter med avseende på utveckling av inhibitorer vid byte av preparat.

I allmänhet, bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant avseende utveckling av inhibitorer genom lämplig uppföljning av kliniskt tillstånd och laborietester. Om förväntad faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödningen ej kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII inhibitorer utföras. Det kan hända att behandling med faktor VIII inte är effektiv hos patienter med hög inhibitornivå och att andra behandlingsalternativ behövs övervägas. Sådana patienter ska vårdas under ledning av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförlutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningsnummeret registreras varje gång Helixate NexGen ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Helixate NexGen och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Helixate NexGen.

Graviditet och amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av Helixate NexGen under graviditet och amning. Därför ska Helixate NexGen användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Helixate NexGen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

Patienter med hemofili A kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII. Tillståndet kan yttra sig som otillräckligt kliniskt svar, se avsnitt 4.4. Vid sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilicenter.

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (organsystemklassificering och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA standard System/organ-klass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta / ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PUP:er och MTP:er)		Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PTP:er och kliniska prövningar och studier efter marknadsintroduktionen)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	
Immunsystemet		Hudrelaterade överkänslighetsreaktioner (pruritus, urtikaria och hudutslag)		Systemiska överkänslighetsreaktioner (inkl. anafylaktisk reaktion, illamående, onormalt blodtryck, yrsel)	
Centrala och perifera nervsystemet					Dysgeusi

PUP:er = tidigare obehandlade patienter

PTP:er = tidigare behandlade patienter

MTP:er = tidigare minimalt behandlade patienter

* se avsnittet nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utveckling av Inhibitor

Inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade och behandlade patienter (PUP:er/PTP:er) har rapporterats, se avsnitt 4.4.

I kliniska studier har Helixate NexGen använts vid behandling av blödning hos 37 tidigare obehandlade patienter (PUP:er) och 23 minimalt behandlade pediatrika patienter (MTP:er, definierade som haft 4 eller färre exponeringsdagar). Hos dessa patienter var residual FVIII:C < 2 IE/dl. 5 av 37 (14 %) PUP och 4 av 23 (17 %) MTP patienter behandlade med Helixate NexGen utvecklade inhibitorer inom 20 exponeringsdagar. Totalt 9 av 60 patienter (15 %) utvecklade inhibitorer. En patient förlorades vid uppföljning, och en patient utvecklade inhibitor med låg titer under post-studie uppföljning.

I en observationell studie hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A utvecklade 64 av 183 (37,7 %) inhibitor efter behandling med Helixate NexGen (uppföljning i upp till 75 exponeringsdagar).

I kliniska studier med 73 tidigare behandlade patienter (PTP, definierade som haft fler än 100 exponeringsdagar) uppföljda över 4 år, hittades inga de-novo inhibitorer. I utförliga post-registrerings observationella studier med Helixate NexGen som omfattade fler än 1000 patienter utvecklade färre än 0,2 % PTP de-novo inhibitorer.

Pediatrisk population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av Helixate NexGen är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att Helixate NexGen kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande spårmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att Helixate NexGen har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnåts kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med Helixate NexGen, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Analys av alla dokumenterade "recoveries" *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för Helixate NexGen. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII derivat ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av Helixate NexGen minskar maximala faktor VIII-aktiviteten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderivat faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för Helixate NexGen vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca 160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för Helixate NexGen som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvår mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för Helixate NexGen har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns avsnitt 6.6.

Använd endast medföljande bipackat injektionsset eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan den förpackade produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går produkten ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Helixate NexGen innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- en injektionsflaska med spädningsvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå klorbutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsset med filter 20/20
 - 1 injektionsset
 - 1 5 ml engångsspruta
 - 2 alkoholtorkar för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Helixate NexGen är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Helixate NexGen pulver ska endast beredas med den bipackade spädningsvätskan (2,5 ml vatten för injektionsvätskor) och med användande av det medföljande Mix2Vial-överföringssetet med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Helixate NexGen om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning förs lösningen genom Mix2Vial-överföringsset med filter in i den sterila engångssprutan (båda följer med förpackningen). Helixate NexGen ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när den flödar genom Mix2Vial-adaptern.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 06 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Helixate NexGen 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i babyhamsternjur-celler, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Helixate NexGen innehåller ungefär 400 IE (1000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos Helixate NexGen är ca 4000 IE/mg protein.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: torrt vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka.

Lösningssmedlet är vatten för injektioner och tillhandahålls i en injektionsflaska.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett

procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

I. Lämplig IE = kroppsvikt (kg) $\times$ önskad faktor VIII-stegring (% av normal) $\times$ 0,5

II. Förväntad faktor VIII-stegring (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{Kroppsvikt (kg)}}$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåts.
Livshotande blödningar (såsom intrakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner: Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30-60 % (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämmningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på

uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml). Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. Helixate NexGen innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat-80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE Helixate NexGen per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Helixate NexGen för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitor-koncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med Helixate NexGen. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitor-koncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Helixate NexGen ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderas via kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån. Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktor VIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusionshastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Helixate NexGen. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt 5.1).

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten uppmanas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili typ A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunglobuliner som riktar sig mot den prokoagulerande aktiviteten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BU) per ml plasma med hjälp av det modifierade testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till exponering för faktor VIII och till genetiska faktorer bland annat, med högst risk inom de första 20 exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 dagars exponering. Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med fler än 100 exponeringsdagar och som tidigare har bildat inhibitorer. Därför rekommenderas det noggrann övervakning av alla patienter med avseende på utveckling av inhibitorer vid byte av preparat.

I allmänhet, bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant avseende utveckling av inhibitorer genom lämplig uppföljning av kliniskt tillstånd och laborietester. Om förväntad faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödningen ej kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII inhibitorer utföras. Det kan hända att behandling med faktor VIII inte är effektiv hos patienter med hög inhibitornivå och att andra behandlingsalternativ behövs övervägas. Sådana patienter ska vårdas under ledning av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförlutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningsnummeret registreras varje gång Helixate NexGen ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Helixate NexGen och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Helixate NexGen.

Graviditet och amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av Helixate NexGen under graviditet och amning. Därför ska Helixate NexGen användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Helixate NexGen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

Patienter med hemofili A kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII. Tillståndet kan yttra sig som otillräckligt kliniskt svar, se avsnitt 4.4. Vid sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilicenter.

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (organsystemklassificering och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA standard System/organ-klass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta / ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PUP:er och MTP:er)		Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PTP:er och kliniska prövningar och studier efter marknadsintroduktionen)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	
Immunsystemet		Hudrelaterade överkänslighetsreaktioner (pruritus, urtikaria och hudutslag)		Systemiska överkänslighetsreaktioner (inkl. anafylaktisk reaktion, illamående, onormalt blodtryck, yrsel)	
Centrala och perifera nervsystemet					Dysgeusi

PUP:er = tidigare obehandlade patienter

PTP:er = tidigare behandlade patienter

MTP:er = tidigare minimalt behandlade patienter

* se avsnittet nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utveckling av Inhibitor

Inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade och behandlade patienter (PUP:er/PTP:er) har rapporterats, se avsnitt 4.4.

I kliniska studier har Helixate NexGen använts vid behandling av blödning hos 37 tidigare obehandlade patienter (PUP:er) och 23 minimalt behandlade pediatrika patienter (MTP:er, definierade som haft 4 eller färre exponeringsdagar). Hos dessa patienter var residual FVIII:C < 2 IE/dl. 5 av 37 (14 %) PUP och 4 av 23 (17 %) MTP patienter behandlade med Helixate NexGen utvecklade inhibitorer inom 20 exponeringsdagar. Totalt 9 av 60 patienter (15 %) utvecklade inhibitorer. En patient förlorades vid uppföljning, och en patient utvecklade inhibitor med låg titer under post-studie uppföljning.

I en observationell studie hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A utvecklade 64 av 183 (37,7 %) inhibitor efter behandling med Helixate NexGen (uppföljning i upp till 75 exponeringsdagar).

I kliniska studier med 73 tidigare behandlade patienter (PTP, definierade som haft fler än 100 exponeringsdagar) uppföljda över 4 år, hittades inga de-novo inhibitorer. I utförliga post-registrerings observationella studier med Helixate NexGen som omfattade fler än 1000 patienter utvecklade färre än 0,2 % PTP de-novo inhibitorer.

Pediatrik population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerar av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av Helixate NexGen är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att Helixate NexGen kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande spårmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att Helixate NexGen har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnåtts kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med Helixate NexGen, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Analys av alla dokumenterade "recoveries" *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för Helixate NexGen. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII derivat ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av Helixate NexGen minskar maximala faktor VIII-aktiviten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderivat faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för Helixate NexGen vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca 160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för Helixate NexGen som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvär mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för Helixate NexGen har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns avsnitt 6.6.

Använd endast medföljande bipackat injektionsset eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan den förpackade produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går produkten ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Helixate NexGen innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- en injektionsflaska med spädningsvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå klorbutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsset med filter 20/20
 - 1 injektionsset
 - 1 5 ml engångsspruta
 - 2 alkoholtorkar för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Helixate NexGen är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Helixate NexGen pulver ska endast beredas med den bipackade spädningsvätskan (2,5 ml vatten för injektionsvätskor) och med användande av det medföljande Mix2Vial-överföringssetet med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Helixate NexGen om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning förs lösningen genom Mix2Vial-överföringsset med filter in i den sterila engångssprutan (båda följer med förpackningen). Helixate NexGen ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när den flödar genom Mix2Vial-adaptern.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 06 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Helixate NexGen 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i babyhamsternjur-celler, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Helixate NexGen innehåller ungefär 400 IE (2000 IE/5,0 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos Helixate NexGen är ca 4000 IE/mg protein.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: torrt vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka.

Lösningssmedlet är vatten för injektioner och tillhandahålls i en injektionsflaska.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett

procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

I. $\text{Lämplig IE} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad faktor VIII-stegring (\% av normal)} \times 0,5$

II. $\text{Förväntad faktor VIII-stegring (\% av normal)} = \frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{Kroppsvikt (kg)}}$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåts.
Livshotande blödningar (såsom intrakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner: Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30-60 % (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämmningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på

uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml).
Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. Helixate NexGen innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat-80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE Helixate NexGen per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Helixate NexGen för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitor-koncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med Helixate NexGen. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitor-koncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Helixate NexGen ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderas via kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån. Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktor VIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusionshastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Helixate NexGen. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt 5.1).

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten uppmanas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili typ A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunglobuliner som riktar sig mot den prokoagulerande aktiviteten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BU) per ml plasma med hjälp av det modifierade testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till exponering för faktor VIII och till genetiska faktorer bland annat, med högst risk inom de första 20 exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 dagars exponering. Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med fler än 100 exponeringsdagar och som tidigare har bildat inhibitorer. Därför rekommenderas det noggrann övervakning av alla patienter med avseende på utveckling av inhibitorer vid byte av preparat.

I allmänhet, bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant avseende utveckling av inhibitorer genom lämplig uppföljning av kliniskt tillstånd och laborietester. Om förväntad faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödningen ej kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII inhibitorer utföras. Det kan hända att behandling med faktor VIII inte är effektiv hos patienter med hög inhibitornivå och att andra behandlingsalternativ behövs övervägas. Sådana patienter ska vårdas under ledning av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförlutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningsnummeret registreras varje gång Helixate NexGen ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Helixate NexGen och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Helixate NexGen.

Graviditet och amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av Helixate NexGen under graviditet och amning. Därför ska Helixate NexGen användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Helixate NexGen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

Patienter med hemofili A kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII. Tillståndet kan yttra sig som otillräckligt kliniskt svar, se avsnitt 4.4. Vid sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilicenter.

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (organsystemklassificering och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA standard System/organ-klass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta / ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PUP:er och MTP:er)		Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PTP:er och kliniska prövningar och studier efter marknadsintroduktionen)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	
Immunsystemet		Hudrelaterade överkänslighetsreaktioner (pruritus, urtikaria och hudutslag)		Systemiska överkänslighetsreaktioner (inkl. anafylaktisk reaktion, illamående, onormalt blodtryck, yrsel)	
Centrala och perifera nervsystemet					Dysgeusi

PUP:er = tidigare obehandlade patienter

PTP:er = tidigare behandlade patienter

MTP:er = tidigare minimalt behandlade patienter

* se avsnittet nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utveckling av Inhibitor

Inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade och behandlade patienter (PUP:er/PTP:er) har rapporterats, se avsnitt 4.4.

I kliniska studier har Helixate NexGen använts vid behandling av blödning hos 37 tidigare obehandlade patienter (PUP:er) och 23 minimalt behandlade pediatrika patienter (MTP:er, definierade som haft 4 eller färre exponeringsdagar). Hos dessa patienter var residual FVIII:C < 2 IE/dl. 5 av 37 (14 %) PUP och 4 av 23 (17 %) MTP patienter behandlade med Helixate NexGen utvecklade inhibitorer inom 20 exponeringsdagar. Totalt 9 av 60 patienter (15 %) utvecklade inhibitorer. En patient förlorades vid uppföljning, och en patient utvecklade inhibitor med låg titer under post-studie uppföljning.

I en observationell studie hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A utvecklade 64 av 183 (37,7 %) inhibitor efter behandling med Helixate NexGen (uppföljning i upp till 75 exponeringsdagar).

I kliniska studier med 73 tidigare behandlade patienter (PTP, definierade som haft fler än 100 exponeringsdagar) uppföljda över 4 år, hittades inga de-novo inhibitorer. I utförliga post-registrerings observationella studier med Helixate NexGen som omfattade fler än 1000 patienter utvecklade färre än 0,2 % PTP de-novo inhibitorer.

Pediatrik population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av Helixate NexGen är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att Helixate NexGen kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande spårmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att Helixate NexGen har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnåts kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med Helixate NexGen, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Analys av alla dokumenterade "recoveries" *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för Helixate NexGen. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII derivat ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av Helixate NexGen minskar maximala faktor VIII-aktiviten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderivat faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för Helixate NexGen vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca 160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för Helixate NexGen som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvår mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för Helixate NexGen har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns avsnitt 6.6.

Använd endast medföljande bipackat injektionsset eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan den förpackade produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går produkten ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Helixate NexGen innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- en injektionsflaska med spädningsvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå klorbutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsset med filter 20/20
 - 1 injektionsset
 - 1 5 ml engångsspruta
 - 2 alkoholtorkar för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Helixate NexGen är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Helixate NexGen pulver ska endast beredas med den bipackade spädningsvätskan (5,0 ml vatten för injektionsvätskor) och med användande av det medföljande Mix2Vial-överföringssetet med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Helixate NexGen om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning förs lösningen genom Mix2Vial-överföringsset med filter in i den sterila engångssprutan (båda följer med förpackningen). Helixate NexGen ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när den flödar genom Mix2Vial-adaptern.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 06 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Helixate NexGen 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i babyhamsternjur-celler, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Helixate NexGen innehåller ungefär 600 IE (3000 IE/5,0 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos Helixate NexGen är ca 4000 IE/mg protein.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: torrt vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka.

Lösningsmedlet är vatten för injektioner och tillhandahålls i en injektionsflaska.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Dosering

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett

procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

I. Lämplig IE = kroppsvikt (kg) × önskad faktor VIII-stegring (% av normal) × 0,5

II. Förväntad faktor VIII-stegring (% av normal) =
$$\frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{Kroppsvikt (kg)}}$$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåts.
Livshotande blödningar (såsom intrakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner: Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30-60 % (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämmningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på

uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml).
Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. Helixate NexGen innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat-80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE Helixate NexGen per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Helixate NexGen för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitor-koncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med Helixate NexGen. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitor-koncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Helixate NexGen ska injiceras intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

Helixate NexGen kan infunderas via kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån. Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktor VIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusionshastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Helixate NexGen. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt 5.1).

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten uppmanas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili typ A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG immunglobuliner som riktar sig mot den prokoagulerande aktiviteten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BU) per ml plasma med hjälp av det modifierade testet. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till exponering för faktor VIII och till genetiska faktorer bland annat, med högst risk inom de första 20 exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 dagars exponering. Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med fler än 100 exponeringsdagar och som tidigare har bildat inhibitorer. Därför rekommenderas det noggrann övervakning av alla patienter med avseende på utveckling av inhibitorer vid byte av preparat.

I allmänhet, bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant avseende utveckling av inhibitorer genom lämplig uppföljning av kliniskt tillstånd och laborietester. Om förväntad faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödningen ej kontrolleras med lämplig dos, ska test för förekomst av faktor VIII inhibitorer utföras. Det kan hända att behandling med faktor VIII inte är effektiv hos patienter med hög inhibitornivå och att andra behandlingsalternativ behövs övervägas. Sådana patienter ska vårdas under ledning av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförlutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningsnummeret registreras varje gång Helixate NexGen ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Helixate NexGen och andra läkemedel har inte rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Helixate NexGen.

Graviditet och amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av Helixate NexGen under graviditet och amning. Därför ska Helixate NexGen användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Helixate NexGen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

Patienter med hemofili A kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII. Tillståndet kan yttra sig som otillräckligt kliniskt svar, se avsnitt 4.4. Vid sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilicenter.

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (organsystemklassificering och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA standard System/organ-klass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta / ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PUP:er och MTP:er)		Bildning av faktor VIII-inhibitorer (rapporterade i PTP:er och kliniska prövningar och studier efter marknadsintroduktionen)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	
Immunsystemet		Hudrelaterade överkänslighetsreaktioner (pruritus, urtikaria och hudutslag)		Systemiska överkänslighetsreaktioner (inkl. anafylaktisk reaktion, illamående, onormalt blodtryck, yrsel)	
Centrala och perifera nervsystemet					Dysgeusi

PUP:er = tidigare obehandlade patienter

PTP:er = tidigare behandlade patienter

MTP:er = tidigare minimalt behandlade patienter

* se avsnittet nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utveckling av Inhibitor

Inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade och behandlade patienter (PUP:er/PTP:er) har rapporterats, se avsnitt 4.4.

I kliniska studier har Helixate NexGen använts vid behandling av blödning hos 37 tidigare obehandlade patienter (PUP:er) och 23 minimalt behandlade pediatrika patienter (MTP:er, definierade som haft 4 eller färre exponeringsdagar). Hos dessa patienter var residual FVIII:C < 2 IE/dl. 5 av 37 (14 %) PUP och 4 av 23 (17 %) MTP patienter behandlade med Helixate NexGen utvecklade inhibitorer inom 20 exponeringsdagar. Totalt 9 av 60 patienter (15 %) utvecklade inhibitorer. En patient förlorades vid uppföljning, och en patient utvecklade inhibitor med låg titer under post-studie uppföljning.

I en observationell studie hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A utvecklade 64 av 183 (37,7 %) inhibitor efter behandling med Helixate NexGen (uppföljning i upp till 75 exponeringsdagar).

I kliniska studier med 73 tidigare behandlade patienter (PTP, definierade som haft fler än 100 exponeringsdagar) uppföljda över 4 år, hittades inga de-novo inhibitorer. I utförliga post-registrerings observationella studier med Helixate NexGen som omfattade fler än 1000 patienter utvecklade färre än 0,2 % PTP de-novo inhibitorer.

Pediatrik population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av Helixate NexGen är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att Helixate NexGen kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande spårmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att Helixate NexGen har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnåtts kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med Helixate NexGen, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Analys av alla dokumenterade "recoveries" *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för Helixate NexGen. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII derivat ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av Helixate NexGen minskar maximala faktor VIII-aktiviteten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderivat faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för Helixate NexGen vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca 160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för Helixate NexGen som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvaret mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för Helixate NexGen har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till Helixate NexGen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin
Natriumklorid
Kalciumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns avsnitt 6.6.

Använd endast medföljande bipackat injektionsset eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan den förpackade produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går produkten ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Helixate NexGen innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- en injektionsflaska med spädningsvätska (6 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med latexfri grå klorbutylgummipropp och aluminiumförslutning).
- ytterligare en förpackning med:
 - 1 överföringsset med filter 20/20
 - 1 injektionsset
 - 1 5 ml engångsspruta
 - 2 alkoholtorkar för engångsbruk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Helixate NexGen är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Helixate NexGen pulver ska endast beredas med den bipackade spädningsvätskan (5,0 ml vatten för injektionsvätskor) och med användande av det medföljande Mix2Vial-överföringssetet med filter. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Helixate NexGen om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning förs lösningen genom Mix2Vial-överföringsset med filter in i den sterila engångssprutan (båda följer med förpackningen). Helixate NexGen ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när den flödar genom Mix2Vial-adaptern.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 augusti 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 06 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom den tid som beslutats av CHMP.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Helixate NexGen 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 250 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 2,5 ml vatten till injektionsvätskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring i rumstemperatur):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid temperaturer upp till 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Notera det nya utgångsdatumet på kartongen. Efter rekonstituering måste produkten användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Helixate NexGen 250

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Helixate NexGen 250 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

250 IE oktokog alfa (100 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED 2,5 ML VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För beredning av Helixate NexGen, se bipacksedel. Använd hela innehållet.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Helixate NexGen 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 500 IE oktokog alfa (200 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 2,5 ml vatten till injektionsvätskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring i rumstemperatur):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid temperaturer upp till 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Notera det nya utgångsdatumet på kartongen. Efter rekonstituering måste produkten användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Helixate NexGen 500

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Helixate NexGen 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

500 IE oktokog alfa (200 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED 2,5 ML VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För beredning av Helixate NexGen, se bipacksedel. Använd hela innehållet.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Helixate NexGen 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 2,5 ml vatten till injektionsvätskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring i rumstemperatur):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid temperaturer upp till 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Notera det nya utgångsdatumet på kartongen. Efter rekonstituering måste produkten användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Helixate NexGen 1000

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Helixate NexGen 1000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED 2,5 ML VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För beredning av Helixate NexGen, se bipacksedel. Använd hela innehållet.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Helixate NexGen 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 5,0 ml vatten till injektionsvätskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring i rumstemperatur):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid temperaturer upp till 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Notera det nya utgångsdatumet på kartongen. Efter rekonstituering måste produkten användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Helixate NexGen 2000

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Helixate NexGen 2000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED 5,0 ML VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För beredning av Helixate NexGen, se bipacksedel. Använd hela innehållet.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5,0 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Helixate NexGen 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 5,0 ml vatten till injektionsvätskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring i rumstemperatur):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid temperaturer upp till 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Notera det nya utgångsdatumet på kartongen. Efter rekonstituering måste produkten användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/144/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Helixate NexGen 3000

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Helixate NexGen 3000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED 5,0 ML VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För beredning av Helixate NexGen, se bipacksedel. Använd hela innehållet.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5,0 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Helixate NexGen 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Helixate NexGen 250 IE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 250 IE
3. Hur du använder Helixate NexGen 250 IE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Helixate NexGen 250 IE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Helixate NexGen 250 IE är och vad det används för

Helixate NexGen 250 IE innehåller den aktiva substansen rekombinant human faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen används för behandling och profylax av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och ska därför inte användas vid von Willebrands sjukdom.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka samt vatten för injektionsvätskor som ska användas för att bereda innehållet i injektionsflaskan.

Injektionsflaskan med pulver innehåller 250 IE (internationella enheter) oktokog alfa. Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska oktokog alfa 100 IE/ml.

2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 250 IE

Använd inte Helixate NexGen 250 IE

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot mus- eller hamsterprotein.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Helixate NexGen 250 IE.

Om du är osäker på detta, fråga din läkare.

Var särskilt försiktig med Helixate NexGen 250 IE

- Om du får tryck över bröstet, känner dig yr, illamående eller svimmar, eller om du känner yrsel när du står upp, kan du ha drabbats av en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot detta läkemedel. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- Din läkare kan ta blodprover för att se om din aktuella dos av detta läkemedel ger fullgoda faktor VIII-nivåer.
- Om din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel, rådgör omedelbart med din läkare. Du kan ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer, och din läkare kan ta prover för att få detta bekräftat. Faktor VIII-inhibitorer är antikroppar i blodet som blockerar det faktor VIII du använder och som gör det mindre effektivt för att förhindra och kontrollera blödning.
- Om du tidigare har utvecklat en faktor VIII-inhibitor och du byter till en annan faktor VIII-produkt, kan du riskera att inhibitorn kommer tillbaka.
- Om du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom, ska du berätta det för läkaren eller apotekspersonalen.
- Om du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Helixate NexGen, ska läkaren beakta risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Helixate NexGen 250 IE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenhet beträffande fertilitet eller användning av Helixate NexGen under graviditet och amning saknas. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Helixate NexGen 250 IE innehåller natrium

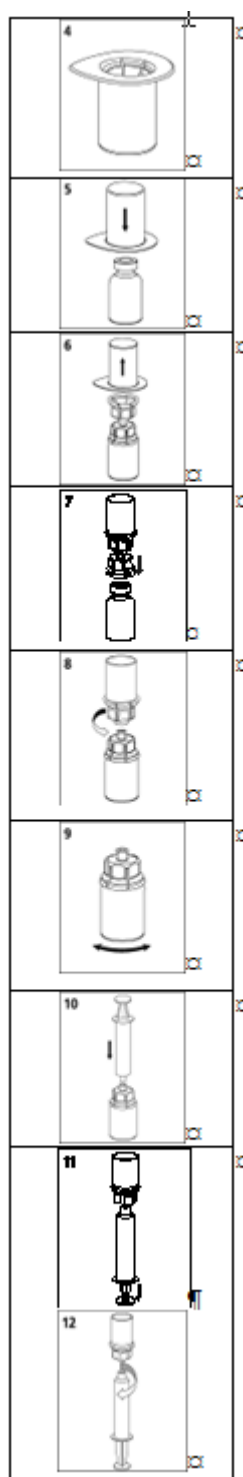
Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Helixate NexGen 250 IE

- Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Detta läkemedel är endast avsett för intravenös användning och bör ges inom 3 timmar efter beredning.
- Du måste använda aseptiska förhållanden (dvs. rent och bakteriefritt) vid beredning och tillförsel. Använd endast de hjälpmedel för beredning och administrering som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta din läkare om du inte kan använda dessa komponenter. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

- Innan du administrerar det färdigberedda läkemedlet måste du filtrera det så att eventuella partiklar avlägsnas. Filtrering uppnås genom att använda Mix2Vial-adaptern.
- Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller är grumliga.
- Följ noga din läkares anvisningar och använd instruktionerna nedan som riktlinjer:

Beredning och tillförsel



1. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
2. Värm de oöppnade injektionsflaskorna i händerna till lagom temperatur (överskrid inte 37°C).
3. Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med spädningsvätska. Behandla gummipropparnas ytor med aseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.
4. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna **inte** Mix2Vial-setet från blisterförpackningen!
5. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Tag Mix2Vial-setet tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen av den blå adapterrändan **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.
6. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanterna och dra **vertikalt** uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.
7. Placera injektionsflaskan med pulver på ett plant och hårt underlag. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska med det fastsatta Mix2Vial-setet upp och ned och tryck spetsen av den transparenta adapterrändan **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.
8. Fatta tag om den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med spädningsvätskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar. Kassera injektionsflaskan med spädningsvätskan med den blå fastsatta Mix2Vial adaptern.
9. Roter försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret är fullständigt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som är grumliga eller har synliga partiklar.
10. Dra in luft i en tom, steril spruta. Koppla ihop sprutan med Luer Lock-anslutningen på Mix2Vial-setet medan injektionsflaskan med upplöst pulver står upprätt. Spruta in luft i injektionsflaskan med upplöst pulver.
11. Med sprutkolven intryckt, vänd upp och ned på injektionsflaskan (tillsammans med set och spruta). Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.
12. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om cylindern på sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.
13. Anbringa en stasslang.
14. Bestäm injektionsställe och desinficera.
15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.
16. Låt blod strömma tillbaka till den öppna änden av injektionssetet och fäst sedan sprutan med lösningen. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.
17. Ta bort stasslangen.

18. Injicera lösningen intravenöst under flera minuter och kontrollera samtidigt nålens läge. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).
19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med produkt beredd enligt beskrivning ovan.
20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage på såret.

Behandling av blödning

Hur mycket och hur ofta du ska använda Helixate NexGen 250 IE beror på flera faktorer såsom din vikt, graden av blödarsjuka, blödningens läge och hur allvarlig den är, om du har inhibitorer och i vilken omfattning samt den faktor VIII-nivå som krävs.

Din läkare beräknar dosen av detta läkemedel och hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet.

Han/hon ska alltid anpassa dosen av detta läkemedel och antalet administreringstillfällen till ditt individuella behov. Under vissa omständigheter kan större mängder än det som räknats ut krävas, särskilt för första dosen.

Förhindra blödning

Om du använder Helixate NexGen för att förebygga blödning (profylax), kommer din läkare att beräkna dosen för dig. Dosen blir normalt 20 - 40 IE oktokog alfa per kg kroppsvikt som ges varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt för yngre patienter, kan dock kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Laboratorietester

Det rekommenderas starkt att laboratorietester görs på plasma med lämpliga intervall, för att man ska vara säker på att tillräckliga faktor VIII-halter har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Om blödningskontroll inte uppnås

Om faktor VIII-halten i plasma inte når förväntad nivå, eller om blödningen inte kan kontrolleras efter rekommenderad dos, kan du ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Detta måste undersökas av en erfaren läkare.

Om du har känslan av att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Patienter med inhibitorer

Om din läkare har berättat att du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en större mängd av detta läkemedel för att uppnå blödningskontroll. Om den dosen inte minskar blödningen, kan din läkare överväga att ge dig ett ytterligare läkemedel, faktor VIIa-koncentrat eller (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat.

Dessa behandlingar ska ordinerar av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hemofili A. Tala med din läkare om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen av detta läkemedel du använder för att kontrollera din blödning utan att rådfråga din läkare.

Administreringshastighet

Detta läkemedel ska ges intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Behandlingslängd

Din läkare informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas.

Substitutionsbehandlingen med Helixate NexGen är vanligtvis livslång.

Om du har använt för stor mängd av Helixate NexGen 250 IE

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Helixate NexGen 250 IE än du bör, meddela din läkare.

Om du har glömt att använda Helixate NexGen 250 IE

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Helixate NexGen 250 IE

Sluta inte använda Helixate NexGen utan att rådfråga läkare.

Dokumentation

Det rekommenderas att namnet och tillverkningsnumret dokumenteras varje gång du använder Helixate NexGen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **överkänslighetsreaktioner** eller anafylaktisk chock (sällsynt biverkning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Övergripande lista över eventuella biverkningar:**Mycket vanliga:**

kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare obehandlade patienter

Vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- utslag/klåda
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. brännande känsla, övergående hudrodnad)

Mindre vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare behandlade patienter

Sällsynta:

kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- överkänslighetsreaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion (som kan inbegripa nässel-feber, illamående, nässelutslag, angioödem, frossbrytningar, blodvallningar, huvudvärk, letargi, väsande andning eller andningssvårigheter, rastlöshet, takykardi, stickningar eller anafylaktisk chock, t.ex. tryck över i bröstet/sjukdomskänsla, yrsel och illamående samt blodtrycksfall, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- feber

Ingen känd frekvens:

(kan inte beräknas från tillgängliga data)

- smakrubbningar

Om du märker något av följande symtom under injektion/infusion:

- tryck över bröstet/sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

kan detta vara tecken på en tidig varning för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skulle uppträda, ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Antikroppar (Inhibitorer)

Bildningen av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) är en känd komplikation vid behandlingen av patienter med hemofili A. Din läkare kan vilja ta prover för att följa utvecklingen av inhibitorer.

Under kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt betydelsefulla antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som finns i beredningen. Det finns risk för allergiska reaktioner mot de innehållsämnen som finns i detta läkemedel, till exempel spårmängder av mus- och hamsterprotein, hos vissa patienter med benägenhet för det.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Helixate NexGen 250 IE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före det utgångsdatum som anges på etiketten kan du förvara det förpackade läkemedlet i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader. I sådana fall går detta läkemedel ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigblandade lösningen måste användas inom 3 timmar. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska slängas.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den aktiva substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Övriga innehållsämnen är glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80 och sackaros (se slutet av avsnitt 2).

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor, steriliserat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Helixate NexGen 250 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, och är ett vitt till vitgult pulver eller pulverkaka. Efter beredning är lösningen klar. Medicinska hjälpmedel för beredning och administrering av Helixate NexGen 250 IE medföljer varje förpackning.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till användaren

Helixate NexGen 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Helixate NexGen 500 IE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 500 IE
3. Hur du använder Helixate NexGen 500 IE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Helixate NexGen 500 IE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Helixate NexGen 500 IE är och vad det används för

Helixate NexGen 500 IE innehåller den aktiva substansen rekombinant human faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen används för behandling och profylax av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och ska därför inte användas vid von Willebrands sjukdom.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka samt vatten för injektionsvätskor som ska användas för att bereda innehållet i injektionsflaskan.

Injektionsflaskan med pulver innehåller 500 IE (internationella enheter) oktokog alfa. Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska oktokog alfa 200 IE/ml.

2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 500 IE

Använd inte Helixate NexGen 500 IE

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot mus- eller hamsterprotein.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Helixate NexGen 500 IE.

Om du är osäker på detta, fråga din läkare.

Var särskilt försiktig med Helixate NexGen 500 IE

- Om du får tryck över bröstet, känner dig yr, illamående eller svimmar, eller om du känner yrsel när du står upp, kan du ha drabbats av en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot detta läkemedel. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- Din läkare kan ta blodprover för att se om din aktuella dos av detta läkemedel ger fullgoda faktor VIII-nivåer.
- Om din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel, rådgör omedelbart med din läkare. Du kan ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer, och din läkare kan ta prover för att få detta bekräftat. Faktor VIII-inhibitorer är antikroppar i blodet som blockerar det faktor VIII du använder och som gör det mindre effektivt för att förhindra och kontrollera blödning.
- Om du tidigare har utvecklat en faktor VIII-inhibitor och du byter till en annan faktor VIII-produkt, kan du riskera att inhibitorn kommer tillbaka.
- Om du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom, ska du berätta det för läkaren eller apotekspersonalen.
- Om du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Helixate NexGen, ska läkaren beakta risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Helixate NexGen 500 IE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenhet beträffande fertilitet eller användning av Helixate NexGen under graviditet och amning saknas. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Helixate NexGen 500 IE innehåller natrium

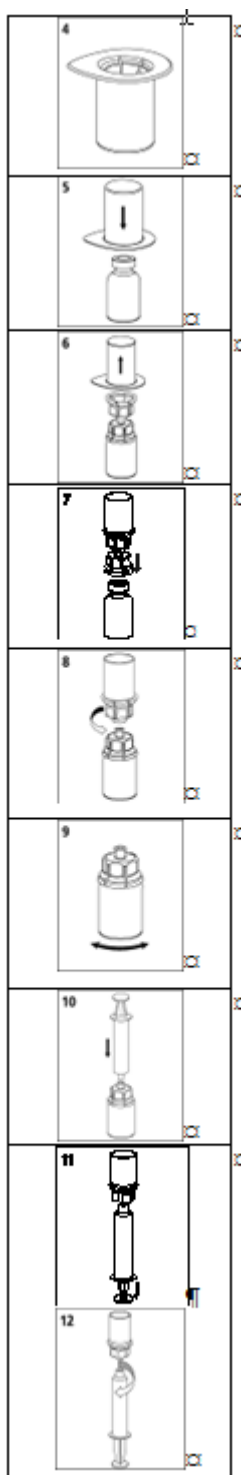
Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Helixate NexGen 500 IE

- Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Detta läkemedel är endast avsett för intravenös användning och bör ges inom 3 timmar efter beredning.
- Du måste använda aseptiska förhållanden (dvs. rent och bakteriefritt) vid beredning och tillförsel. Använd endast de hjälpmedel för beredning och administrering som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta din läkare om du inte kan använda dessa komponenter. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

- Innan du administrerar det färdigberedda läkemedlet måste du filtrera det så att eventuella partiklar avlägsnas. Filtrering uppnås genom att använda Mix2Vial-adaptern.
- Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller är grumliga.
- Följ noga din läkares anvisningar och använd instruktionerna nedan som riktlinjer:

Beredning och tillförsel



1. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
2. Värm de oöppnade injektionsflaskorna i händerna till lagom temperatur (överskrid inte 37°C).
3. Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med spädningsvätska. Behandla gummipropparnas ytor med aseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.
4. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna **inte** Mix2Vial-setet från blisterförpackningen!
5. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Tag Mix2Vial-setet tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen av den blå adapterränden **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.
6. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanterna och dra **vertikalt** uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.
7. Placera injektionsflaskan med pulver på ett plant och hårt underlag. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska med det fastsatta Mix2Vial-setet upp och ned och tryck spetsen av den transparenta adapterränden **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.
8. Fatta tag om den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med spädningsvätskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar. Kassera injektionsflaskan med spädningsvätskan med den blå fastsatta Mix2Vial adaptern.
9. Roter försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret är fullständigt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som är grumliga eller har synliga partiklar.
10. Dra in luft i en tom, steril spruta. Koppla ihop sprutan med Luer Lock-anslutningen på Mix2Vial-setet medan injektionsflaskan med upplöst pulver står upprätt. Spruta in luft i injektionsflaskan med upplöst pulver.
11. Med sprutkolven intryckt, vänd upp och ned på injektionsflaskan (tillsammans med set och spruta). Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.
12. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om cylindern på sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.
13. Anbringa en stasslang.
14. Bestäm injektionsställe och desinficera.
15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.
16. Låt blod strömma tillbaka till den öppna änden av injektionssetet och fäst sedan sprutan med lösningen. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.
17. Ta bort stasslangen.

18. Injicera lösningen intravenöst under flera minuter och kontrollera samtidigt nålens läge. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).
19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med produkt beredd enligt beskrivning ovan.
20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage på såret.

Behandling av blödning

Hur mycket och hur ofta du ska använda Helixate NexGen 500 IE beror på flera faktorer såsom din vikt, graden av blödarsjuka, blödningens läge och hur allvarlig den är, om du har inhibitorer och i vilken omfattning samt den faktor VIII-nivå som krävs.

Din läkare beräknar dosen av detta läkemedel och hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet.

Han/hon ska alltid anpassa dosen av detta läkemedel och antalet administreringstillfällen till ditt individuella behov. Under vissa omständigheter kan större mängder än det som räknats ut krävas, särskilt för första dosen.

Förhindra blödning

Om du använder Helixate NexGen för att förebygga blödning (profylax), kommer din läkare att beräkna dosen för dig. Dosen blir normalt 20 - 40 IE oktokog alfa per kg kroppsvikt som ges varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt för yngre patienter, kan dock kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Laboratorietester

Det rekommenderas starkt att laboratorietester görs på plasma med lämpliga intervall, för att man ska vara säker på att tillräckliga faktor VIII-halter har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Om blödningskontroll inte uppnås

Om faktor VIII-halten i plasma inte når förväntad nivå, eller om blödningen inte kan kontrolleras efter rekommenderad dos, kan du ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Detta måste undersökas av en erfaren läkare.

Om du har känslan av att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Patienter med inhibitorer

Om din läkare har berättat att du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en större mängd av detta läkemedel för att uppnå blödningskontroll. Om den dosen inte minskar blödningen, kan din läkare överväga att ge dig ett ytterligare läkemedel, faktor VIIa-koncentrat eller (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat.

Dessa behandlingar ska ordinerar av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hemofili A. Tala med din läkare om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen av detta läkemedel du använder för att kontrollera din blödning utan att rådfråga din läkare.

Administreringshastighet

Detta läkemedel ska ges intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Behandlingslängd

Din läkare informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas.

Substitutionsbehandlingen med Helixate NexGen är vanligtvis livslång.

Om du har använt för stor mängd av Helixate NexGen 500 IE

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Helixate NexGen 500 IE än du bör, meddela din läkare.

Om du har glömt att använda Helixate NexGen 500 IE

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Helixate NexGen 500 IE

Sluta inte använda Helixate NexGen utan att rådfråga läkare.

Dokumentation

Det rekommenderas att namnet och tillverknings-satsnumret dokumenteras varje gång du använder Helixate NexGen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **överkänslighetsreaktioner** eller anafylaktisk chock (sällsynt biverkning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Övergripande lista över eventuella biverkningar:

Mycket vanliga:

kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare obehandlade patienter

Vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- utslag/klåda
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. brännande känsla, övergående hudrodnad)

Mindre vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare behandlade patienter

Sällsynta:

kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- överkänslighetsreaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion (som kan innebära nässel-feber, illamående, nässelutslag, angioödem, frossbrytningar, blodvallningar, huvudvärk, letargi, väsande andning eller andningssvårigheter, rastlöshet, takykardi, stickningar eller anafylaktisk chock, t.ex. tryck över i bröstet/sjukdomskänsla, yrsel och illamående samt blodtrycksfall, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- feber

Ingen känd frekvens:

(kan inte beräknas från tillgängliga data)

- smakrubbningar

Om du märker något av följande symtom under injektion/infusion:

- tryck över bröstet/sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

kan detta vara tecken på en tidig varning för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skulle uppträda, ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Antikroppar (Inhibitorer)

Bildningen av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) är en känd komplikation vid behandlingen av patienter med hemofili A. Din läkare kan vilja ta prover för att följa utvecklingen av inhibitorer.

Under kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt betydelsefulla antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som finns i beredningen. Det finns risk för allergiska reaktioner mot de innehållsämnen som finns i detta läkemedel, till exempel spårmängder av mus- och hamsterprotein, hos vissa patienter med benägenhet för det.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Helixate NexGen 500 IE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före det utgångsdatum som anges på etiketten kan du förvara det förpackade läkemedlet i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader. I sådana fall går detta läkemedel ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigblandade lösningen måste användas inom 3 timmar. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska slängas.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den aktiva substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Övriga innehållsämnen är glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80 och sackaros (se slutet av avsnitt 2).

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor, steriliserat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Helixate NexGen 500 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, och är ett vitt till vitgult pulver eller pulverkaka. Efter beredning är lösningen klar. Medicinska hjälpmedel för beredning och administrering av Helixate NexGen 500 IE medföljer varje förpackning.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till användaren

Helixate NexGen 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Helixate NexGen 1000 IE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 1000 IE
3. Hur du använder Helixate NexGen 1000 IE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Helixate NexGen 1000 IE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Helixate NexGen 1000 IE är och vad det används för

Helixate NexGen 1000 IE innehåller den aktiva substansen rekombinant human faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen används för behandling och profylax av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och ska därför inte användas vid von Willebrands sjukdom.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka samt vatten för injektionsvätskor som ska användas för att bereda innehållet i injektionsflaskan.

Injektionsflaskan med pulver innehåller 1000 IE (internationella enheter) oktokog alfa. Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska oktokog alfa 400 IE/ml.

2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 1000 IE

Använd inte Helixate NexGen 1000 IE

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot mus- eller hamsterprotein.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Helixate NexGen 1000 IE.

Om du är osäker på detta, fråga din läkare.

Var särskilt försiktig med Helixate NexGen 1000 IE

- Om du får tryck över bröstet, känner dig yr, illamående eller svimmar, eller om du känner yrsel när du står upp, kan du ha drabbats av en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot detta läkemedel. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- Din läkare kan ta blodprover för att se om din aktuella dos av detta läkemedel ger fullgoda faktor VIII-nivåer.
- Om din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel, rådgör omedelbart med din läkare. Du kan ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer, och din läkare kan ta prover för att få detta bekräftat. Faktor VIII-inhibitorer är antikroppar i blodet som blockerar det faktor VIII du använder och som gör det mindre effektivt för att förhindra och kontrollera blödning.
- Om du tidigare har utvecklat en faktor VIII-inhibitor och du byter till en annan faktor VIII-produkt, kan du riskera att inhibitorn kommer tillbaka.
- Om du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom, ska du berätta det för läkaren eller apotekspersonalen.
- Om du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Helixate NexGen, ska läkaren beakta risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Helixate NexGen 1000 IE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenhet beträffande fertilitet eller användning av Helixate NexGen under graviditet och amning saknas. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Helixate NexGen 1000 IE innehåller natrium

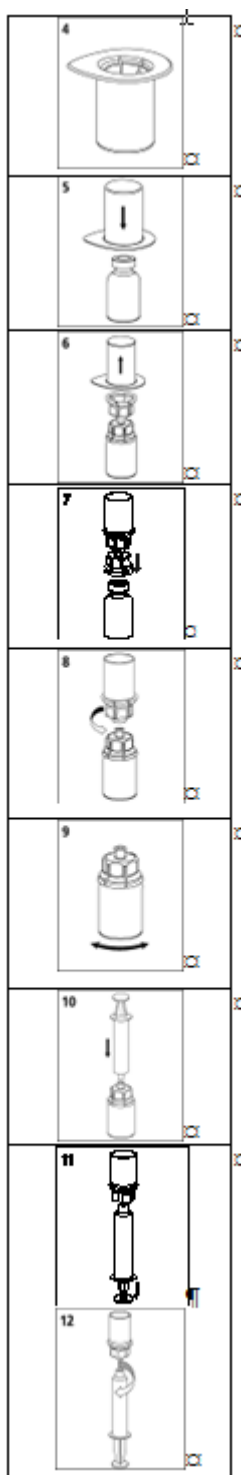
Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Helixate NexGen 1000 IE

- Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Detta läkemedel är endast avsett för intravenös användning och bör ges inom 3 timmar efter beredning.
- Du måste använda aseptiska förhållanden (dvs. rent och bakteriefritt) vid beredning och tillförsel. Använd endast de hjälpmedel för beredning och administrering som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta din läkare om du inte kan använda dessa komponenter. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

- Innan du administrerar det färdigberedda läkemedlet måste du filtrera det så att eventuella partiklar avlägsnas. Filtrering uppnås genom att använda Mix2Vial-adaptern.
- Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller är grumliga.
- Följ noga din läkares anvisningar och använd instruktionerna nedan som riktlinjer:

Beredning och tillförsel



1. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
2. Värm de oöppnade injektionsflaskorna i händerna till lagom temperatur (överskrid inte 37°C).
3. Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med spädningsvätska. Behandla gummipropparnas ytor med aseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.
4. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna **inte** Mix2Vial-setet från blisterförpackningen!
5. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Tag Mix2Vial-setet tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen av den blå adapterränd **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.
6. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanterna och dra **vertikalt** uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.
7. Placera injektionsflaskan med pulver på ett plant och hårt underlag. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska med det fastsatta Mix2Vial-setet upp och ned och tryck spetsen av den transparenta adapterränd **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.
8. Fatta tag om den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med spädningsvätskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar. Kassera injektionsflaskan med spädningsvätskan med den blå fastsatta Mix2Vial adaptern.
9. Roter försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret är fullständigt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som är grumliga eller har synliga partiklar.
10. Dra in luft i en tom, steril spruta. Koppla ihop sprutan med Luer Lock-anslutningen på Mix2Vial-setet medan injektionsflaskan med upplöst pulver står upprätt. Spruta in luft i injektionsflaskan med upplöst pulver.
11. Med sprutkolven intryckt, vänd upp och ned på injektionsflaskan (tillsammans med set och spruta). Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.
12. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om cylindern på sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.
13. Anbringa en stasslang.
14. Bestäm injektionsställe och desinficera.
15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.
16. Låt blod strömma tillbaka till den öppna änden av injektionssetet och fäst sedan sprutan med lösningen. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.
17. Ta bort stasslangen.

18. Injicera lösningen intravenöst under flera minuter och kontrollera samtidigt nålens läge. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).
19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med produkt beredd enligt beskrivning ovan.
20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage på såret.

Behandling av blödning

Hur mycket och hur ofta du ska använda Helixate NexGen 1000 IE beror på flera faktorer såsom din vikt, graden av blödarsjuka, blödningens läge och hur allvarlig den är, om du har inhibitorer och i vilken omfattning samt den faktor VIII-nivå som krävs.

Din läkare beräknar dosen av detta läkemedel och hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet.

Han/hon ska alltid anpassa dosen av detta läkemedel och antalet administreringstillfällen till ditt individuella behov. Under vissa omständigheter kan större mängder än det som räknats ut krävas, särskilt för första dosen.

Förhindra blödning

Om du använder Helixate NexGen för att förebygga blödning (profylax), kommer din läkare att beräkna dosen för dig. Dosen blir normalt 20 - 40 IE oktokog alfa per kg kroppsvikt som ges varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt för yngre patienter, kan dock kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Laboratorietester

Det rekommenderas starkt att laboratorietester görs på plasma med lämpliga intervall, för att man ska vara säker på att tillräckliga faktor VIII-halter har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Om blödningskontroll inte uppnås

Om faktor VIII-halten i plasma inte når förväntad nivå, eller om blödningen inte kan kontrolleras efter rekommenderad dos, kan du ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Detta måste undersökas av en erfaren läkare.

Om du har känslan av att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Patienter med inhibitorer

Om din läkare har berättat att du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en större mängd av detta läkemedel för att uppnå blödningskontroll. Om den dosen inte minskar blödningen, kan din läkare överväga att ge dig ett ytterligare läkemedel, faktor VIIa-koncentrat eller (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat.

Dessa behandlingar ska ordinerar av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hemofili A. Tala med din läkare om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen av detta läkemedel du använder för att kontrollera din blödning utan att rådfråga din läkare.

Administreringshastighet

Detta läkemedel ska ges intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Behandlingslängd

Din läkare informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas.

Substitutionsbehandlingen med Helixate NexGen är vanligtvis livslång.

Om du har använt för stor mängd av Helixate NexGen 1000 IE

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Helixate NexGen 1000 IE än du bör, meddela din läkare.

Om du har glömt att använda Helixate NexGen 1000 IE

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Helixate NexGen 1000 IE

Sluta inte använda Helixate NexGen utan att rådfråga läkare.

Dokumentation

Det rekommenderas att namnet och tillverkningsnumret dokumenteras varje gång du använder Helixate NexGen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **överkänslighetsreaktioner** eller anafylaktisk chock (sällsynt biverkning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Övergripande lista över eventuella biverkningar:**Mycket vanliga:**

kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare obehandlade patienter

Vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- utslag/klåda
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. brännande känsla, övergående hudrodnad)

Mindre vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare behandlade patienter

Sällsynta:

kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- överkänslighetsreaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion (som kan inbegripa nässel feber, illamående, nässelutslag, angioödem, frossbrytningar, blodvallningar, huvudvärk, letargi, väsande andning eller andningssvårigheter, rastlöshet, takykardi, stickningar eller anafylaktisk chock, t.ex. tryck över i bröstet/sjukdomskänsla, yrsel och illamående samt blodtrycksfall, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- feber

Ingen känd frekvens:

(kan inte beräknas från tillgängliga data)

- smakrubbningar

Om du märker något av följande symtom under injektion/infusion:

- tryck över bröstet/sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

kan detta vara tecken på en tidig varning för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skulle uppträda, ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Antikroppar (Inhibitorer)

Bildningen av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) är en känd komplikation vid behandlingen av patienter med hemofili A. Din läkare kan vilja ta prover för att följa utvecklingen av inhibitorer.

Under kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt betydelsefulla antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som finns i beredningen. Det finns risk för allergiska reaktioner mot de innehållsämnen som finns i detta läkemedel, till exempel spårmängder av mus- och hamsterprotein, hos vissa patienter med benägenhet för det.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Helixate NexGen 1000 IE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före det utgångsdatum som anges på etiketten kan du förvara det förpackade läkemedlet i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader. I sådana fall går detta läkemedel ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigblandade lösningen måste användas inom 3 timmar. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska slängas.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den aktiva substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Övriga innehållsämnen är glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80 och sackaros (se slutet av avsnitt 2).

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor, steriliserat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Helixate NexGen 1000 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, och är ett vitt till vitgult pulver eller pulverkaka. Efter beredning är lösningen klar. Medicinska hjälpmedel för beredning och administrering av Helixate NexGen 1000 IE medföljer varje förpackning.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till användaren

Helixate NexGen 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Helixate NexGen 2000 IE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 2000 IE
3. Hur du använder Helixate NexGen 2000 IE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Helixate NexGen 2000 IE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Helixate NexGen 2000 IE är och vad det används för

Helixate NexGen 2000 IE innehåller den aktiva substansen rekombinant human faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen används för behandling och profylax av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och ska därför inte användas vid von Willebrands sjukdom.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka samt vatten för injektionsvätskor som ska användas för att bereda innehållet i injektionsflaskan.

Injektionsflaskan med pulver innehåller 2000 IE (internationella enheter) oktokog alfa. Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska oktokog alfa 400 IE/ml.

2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 2000 IE

Använd inte Helixate NexGen 2000 IE

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot mus- eller hamsterprotein.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Helixate NexGen 2000 IE.

Om du är osäker på detta, fråga din läkare.

Var särskilt försiktig med Helixate NexGen 2000 IE

- Om du får tryck över bröstet, känner dig yr, illamående eller svimmar, eller om du känner yrsel när du står upp, kan du ha drabbats av en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot detta läkemedel. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- Din läkare kan ta blodprover för att se om din aktuella dos av detta läkemedel ger fullgoda faktor VIII-nivåer.
- Om din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel, rådgör omedelbart med din läkare. Du kan ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer, och din läkare kan ta prover för att få detta bekräftat. Faktor VIII-inhibitorer är antikroppar i blodet som blockerar det faktor VIII du använder och som gör det mindre effektivt för att förhindra och kontrollera blödning.
- Om du tidigare har utvecklat en faktor VIII-inhibitor och du byter till en annan faktor VIII-produkt, kan du riskera att inhibitorn kommer tillbaka.
- Om du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom, ska du berätta det för läkaren eller apotekspersonalen.
- Om du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Helixate NexGen, ska läkaren beakta risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Helixate NexGen 2000 IE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenhet beträffande fertilitet eller användning av Helixate NexGen under graviditet och amning saknas. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Helixate NexGen 2000 IE innehåller natrium

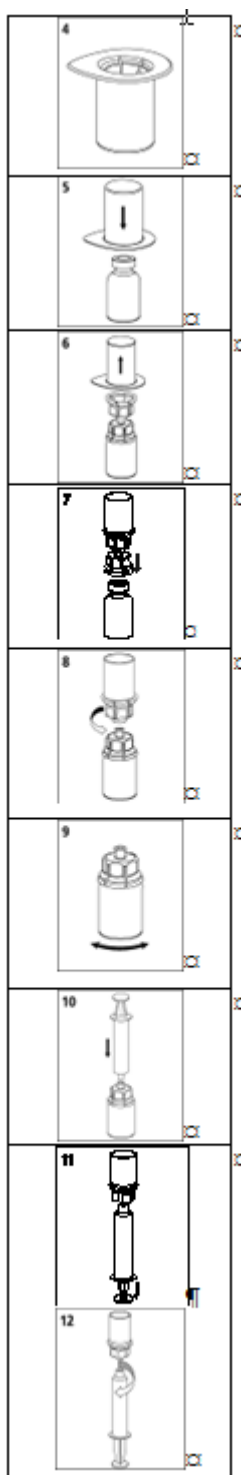
Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Helixate NexGen 2000 IE

- Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Detta läkemedel är endast avsett för intravenös användning och bör ges inom 3 timmar efter beredning.
- Du måste använda aseptiska förhållanden (dvs. rent och bakteriefritt) vid beredning och tillförsel. Använd endast de hjälpmedel för beredning och administrering som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta din läkare om du inte kan använda dessa komponenter. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

- Innan du administrerar det färdigberedda läkemedlet måste du filtrera det så att eventuella partiklar avlägsnas. Filtrering uppnås genom att använda Mix2Vial-adaptern.
- Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller är grumliga.
- Följ noga din läkares anvisningar och använd instruktionerna nedan som riktlinjer:

Beredning och tillförsel



1. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
2. Värm de oöppnade injektionsflaskorna i händerna till lagom temperatur (överskrid inte 37°C).
3. Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med spädningsvätska. Behandla gummipropparnas ytor med aseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.
4. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna **inte** Mix2Vial-setet från blisterförpackningen!
5. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Tag Mix2Vial-setet tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen av den blå adapterränd **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.
6. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanterna och dra **vertikalt** uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.
7. Placera injektionsflaskan med pulver på ett plant och hårt underlag. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska med det fastsatta Mix2Vial-setet upp och ned och tryck spetsen av den transparenta adapterränd **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.
8. Fatta tag om den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med spädningsvätskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar. Kassera injektionsflaskan med spädningsvätskan med den blå fastsatta Mix2Vial adaptern.
9. Roter försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret är fullständigt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som är grumliga eller har synliga partiklar.
10. Dra in luft i en tom, steril spruta. Koppla ihop sprutan med Luer Lock-anslutningen på Mix2Vial-setet medan injektionsflaskan med upplöst pulver står upprätt. Spruta in luft i injektionsflaskan med upplöst pulver.
11. Med sprutkolven intryckt, vänd upp och ned på injektionsflaskan (tillsammans med set och spruta). Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.
12. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om cylindern på sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.
13. Anbringa en stasslang.
14. Bestäm injektionsställe och desinficera.
15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.
16. Låt blod strömma tillbaka till den öppna änden av injektionssetet och fäst sedan sprutan med lösningen. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.
17. Ta bort stasslangen.

18. Injicera lösningen intravenöst under flera minuter och kontrollera samtidigt nålens läge. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).
19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med produkt beredd enligt beskrivning ovan.
20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage på såret.

Behandling av blödning

Hur mycket och hur ofta du ska använda Helixate NexGen 2000 IE beror på flera faktorer såsom din vikt, graden av blödarsjuka, blödningens läge och hur allvarlig den är, om du har inhibitorer och i vilken omfattning samt den faktor VIII-nivå som krävs.

Din läkare beräknar dosen av detta läkemedel och hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet.

Han/hon ska alltid anpassa dosen av detta läkemedel och antalet administreringstillfällen till ditt individuella behov. Under vissa omständigheter kan större mängder än det som räknats ut krävas, särskilt för första dosen.

Förhindra blödning

Om du använder Helixate NexGen för att förebygga blödning (profylax), kommer din läkare att beräkna dosen för dig. Dosen blir normalt 20 - 40 IE oktokog alfa per kg kroppsvikt som ges varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt för yngre patienter, kan dock kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Laboratorietester

Det rekommenderas starkt att laboratorietester görs på plasma med lämpliga intervall, för att man ska vara säker på att tillräckliga faktor VIII-halter har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Om blödningskontroll inte uppnås

Om faktor VIII-halten i plasma inte når förväntad nivå, eller om blödningen inte kan kontrolleras efter rekommenderad dos, kan du ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Detta måste undersökas av en erfaren läkare.

Om du har känslan av att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Patienter med inhibitorer

Om din läkare har berättat att du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en större mängd av detta läkemedel för att uppnå blödningskontroll. Om den dosen inte minskar blödningen, kan din läkare överväga att ge dig ett ytterligare läkemedel, faktor VIIa-koncentrat eller (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat.

Dessa behandlingar ska ordinerar av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hemofili A. Tala med din läkare om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen av detta läkemedel du använder för att kontrollera din blödning utan att rådfråga din läkare.

Administreringshastighet

Detta läkemedel ska ges intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Behandlingslängd

Din läkare informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas.

Substitutionsbehandlingen med Helixate NexGen är vanligtvis livslång.

Om du har använt för stor mängd av Helixate NexGen 2000 IE

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Helixate NexGen 2000 IE än du bör, meddela din läkare.

Om du har glömt att använda Helixate NexGen 2000 IE

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Helixate NexGen 2000 IE

Sluta inte använda Helixate NexGen utan att rådfråga läkare.

Dokumentation

Det rekommenderas att namnet och tillverkningsnumret dokumenteras varje gång du använder Helixate NexGen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **överkänslighetsreaktioner** eller anafylaktisk chock (sällsynt biverkning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Övergripande lista över eventuella biverkningar:**Mycket vanliga:**

kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare obehandlade patienter

Vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- utslag/klåda
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. brännande känsla, övergående hudrodnad)

Mindre vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare behandlade patienter

Sällsynta:

kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- överkänslighetsreaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion (som kan innebära nässel-feber, illamående, nässelutslag, angioödem, frossbrytningar, blodvallningar, huvudvärk, letargi, väsande andning eller andningssvårigheter, rastlöshet, takykardi, stickningar eller anafylaktisk chock, t.ex. tryck över i bröstet/sjukdomskänsla, yrsel och illamående samt blodtrycksfall, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- feber

Ingen känd frekvens:

(kan inte beräknas från tillgängliga data)

- smakrubbningar

Om du märker något av följande symtom under injektion/infusion:

- tryck över bröstet/sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

kan detta vara tecken på en tidig varning för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skulle uppträda, ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Antikroppar (Inhibitorer)

Bildningen av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) är en känd komplikation vid behandlingen av patienter med hemofili A. Din läkare kan vilja ta prover för att följa utvecklingen av inhibitorer.

Under kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt betydelsefulla antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som finns i beredningen. Det finns risk för allergiska reaktioner mot de innehållsämnen som finns i detta läkemedel, till exempel spårmängder av mus- och hamsterprotein, hos vissa patienter med benägenhet för det.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Helixate NexGen 2000 IE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före det utgångsdatum som anges på etiketten kan du förvara det förpackade läkemedlet i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader. I sådana fall går detta läkemedel ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigblandade lösningen måste användas inom 3 timmar. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska slängas.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den aktiva substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Övriga innehållsämnen är glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80 och sackaros (se slutet av avsnitt 2).

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor, steriliserat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Helixate NexGen 2000 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, och är ett vitt till vitgult pulver eller pulverkaka. Efter beredning är lösningen klar. Medicinska hjälpmedel för beredning och administrering av Helixate NexGen 2000 IE medföljer varje förpackning.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till användaren

Helixate NexGen 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning rekombinant koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Helixate NexGen 3000 IE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 3000 IE
3. Hur du använder Helixate NexGen 3000 IE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Helixate NexGen 3000 IE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Helixate NexGen 3000 IE är och vad det används för

Helixate NexGen 3000 IE innehåller den aktiva substansen rekombinant human faktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen används för behandling och profylax av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och ska därför inte användas vid von Willebrands sjukdom.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver eller pulverkaka samt vatten för injektionsvätskor som ska användas för att bereda innehållet i injektionsflaskan.

Injektionsflaskan med pulver innehåller 3000 IE (internationella enheter) oktokog alfa. Efter beredning med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska oktokog alfa 600 IE/ml.

2. Vad du behöver veta innan du använder Helixate NexGen 3000 IE

Använd inte Helixate NexGen 3000 IE

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot mus- eller hamsterprotein.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Helixate NexGen 3000 IE.

Om du är osäker på detta, fråga din läkare.

Var särskilt försiktig med Helixate NexGen 3000 IE

- Om du får tryck över bröstet, känner dig yr, illamående eller svimmar, eller om du känner yrsel när du står upp, kan du ha drabbats av en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot detta läkemedel. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- Din läkare kan ta blodprover för att se om din aktuella dos av detta läkemedel ger fullgoda faktor VIII-nivåer.
- Om din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel, rådgör omedelbart med din läkare. Du kan ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer, och din läkare kan ta prover för att få detta bekräftat. Faktor VIII-inhibitorer är antikroppar i blodet som blockerar det faktor VIII du använder och som gör det mindre effektivt för att förhindra och kontrollera blödning.
- Om du tidigare har utvecklat en faktor VIII-inhibitor och du byter till en annan faktor VIII-produkt, kan du riskera att inhibitorn kommer tillbaka.
- Om du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom, ska du berätta det för läkaren eller apotekspersonalen.
- Om du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Helixate NexGen, ska läkaren beakta risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Helixate NexGen 3000 IE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenhet beträffande fertilitet eller användning av Helixate NexGen under graviditet och amning saknas. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Helixate NexGen 3000 IE innehåller natrium

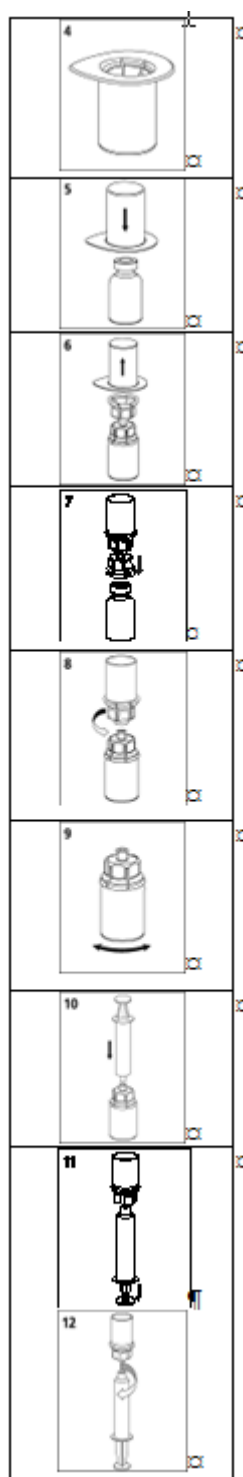
Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Helixate NexGen 3000 IE

- Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Detta läkemedel är endast avsett för intravenös användning och bör ges inom 3 timmar efter beredning.
- Du måste använda aseptiska förhållanden (dvs. rent och bakteriefritt) vid beredning och tillförsel. Använd endast de hjälpmedel för beredning och administrering som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta din läkare om du inte kan använda dessa komponenter. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

- Innan du administrerar det färdigberedda läkemedlet måste du filtrera det så att eventuella partiklar avlägsnas. Filtrering uppnås genom att använda Mix2Vial-adaptern.
- Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar som innehåller synliga partiklar eller är grumliga.
- Följ noga din läkares anvisningar och använd instruktionerna nedan som riktlinjer:

Beredning och tillförel



1. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
2. Värm de oöppnade injektionsflaskorna i händerna till lagom temperatur (överskrid inte 37°C).
3. Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med spädningsvätska. Behandla gummipropparnas ytor med aseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.
4. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna **inte** Mix2Vial-setet från blisterförpackningen!
5. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Tag Mix2Vial-setet tillsammans med blisterförpackningen och tryck spetsen av den blå adapteränden **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med spädningsvätska.
6. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla i kanterna och dra **vertikalt** uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.
7. Placera injektionsflaskan med pulver på ett plant och hårt underlag. Vänd injektionsflaskan med spädningsvätska med det fastsatta Mix2Vial-setet upp och ned och tryck spetsen av den transparenta adapteränden **rakt ner** genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.
8. Fatta tag om den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med spädningsvätskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar. Kassera injektionsflaskan med spädningsvätskan med den blå fastsatta Mix2Vial adaptern.
9. Roter försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret är fullständigt upplöst. Skaka inte. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar som är grumliga eller har synliga partiklar.
10. Dra in luft i en tom, steril spruta. Koppla ihop sprutan med Luer Lock-anslutningen på Mix2Vial-setet medan injektionsflaskan med upplöst pulver står upprätt. Spruta in luft i injektionsflaskan med upplöst pulver.
11. Med sprutkolven intryckt, vänd upp och ned på injektionsflaskan (tillsammans med set och spruta). Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.
12. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om cylindern på sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.
13. Anbringa en stasslang.
14. Bestäm injektionsställe och desinficera.
15. Punktera venen och fixera injektionssetet med ett plåster.
16. Låt blod strömma tillbaka till den öppna änden av injektionssetet och fäst sedan sprutan med lösningen. Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.
17. Ta bort stasslangen.

18. Injicera lösningen intravenöst under flera minuter och kontrollera samtidigt nålens läge. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).
19. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med produkt beredd enligt beskrivning ovan.
20. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna injektionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst ett litet tryckbandage på såret.

Behandling av blödning

Hur mycket och hur ofta du ska använda Helixate NexGen 3000 IE beror på flera faktorer såsom din vikt, graden av blödarsjuka, blödningens läge och hur allvarlig den är, om du har inhibitorer och i vilken omfattning samt den faktor VIII-nivå som krävs.

Din läkare beräknar dosen av detta läkemedel och hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet.

Han/hon ska alltid anpassa dosen av detta läkemedel och antalet administreringstillfällen till ditt individuella behov. Under vissa omständigheter kan större mängder än det som räknats ut krävas, särskilt för första dosen.

Förhindra blödning

Om du använder Helixate NexGen för att förebygga blödning (profylax), kommer din läkare att beräkna dosen för dig. Dosen blir normalt 20 - 40 IE oktokog alfa per kg kroppsvikt som ges varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt för yngre patienter, kan dock kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

Laboratorietester

Det rekommenderas starkt att laboratorietester görs på plasma med lämpliga intervall, för att man ska vara säker på att tillräckliga faktor VIII-halter har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Om blödningskontroll inte uppnås

Om faktor VIII-halten i plasma inte når förväntad nivå, eller om blödningen inte kan kontrolleras efter rekommenderad dos, kan du ha utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Detta måste undersökas av en erfaren läkare.

Om du har känslan av att effekten av detta läkemedel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Patienter med inhibitorer

Om din läkare har berättat att du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en större mängd av detta läkemedel för att uppnå blödningskontroll. Om den dosen inte minskar blödningen, kan din läkare överväga att ge dig ett ytterligare läkemedel, faktor VIIa-koncentrat eller (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat.

Dessa behandlingar ska ordinerar av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hemofili A. Tala med din läkare om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen av detta läkemedel du använder för att kontrollera din blödning utan att rådfråga din läkare.

Administreringshastighet

Detta läkemedel ska ges intravenöst under flera minuter. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Behandlingslängd

Din läkare informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas.

Substitutionsbehandlingen med Helixate NexGen är vanligtvis livslång.

Om du har använt för stor mängd av Helixate NexGen 3000 IE

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Helixate NexGen 3000 IE än du bör, meddela din läkare.

Om du har glömt att använda Helixate NexGen 3000 IE

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Helixate NexGen 3000 IE

Sluta inte använda Helixate NexGen utan att rådfråga läkare.

Dokumentation

Det rekommenderas att namnet och tillverknings-satsnumret dokumenteras varje gång du använder Helixate NexGen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **överkänslighetsreaktioner** eller anafylaktisk chock (sällsynt biverkning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Övergripande lista över eventuella biverkningar:**Mycket vanliga:**

kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare obehandlade patienter

Vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- utslag/klåda
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. brännande känsla, övergående hudrodnad)

Mindre vanliga:

kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- bildning av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidigare behandlade patienter

Sällsynta:

kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- överkänslighetsreaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion (som kan innebära nässel-feber, illamående, nässelutslag, angioödem, frossbrytningar, blodvallningar, huvudvärk, letargi, väsande andning eller andningssvårigheter, rastlöshet, takykardi, stickningar eller anafylaktisk chock, t.ex. tryck över i bröstet/sjukdomskänsla, yrsel och illamående samt blodtrycksfall, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- feber

Ingen känd frekvens:

(kan inte beräknas från tillgängliga data)

- smakrubbningar

Om du märker något av följande symtom under injektion/infusion:

- tryck över bröstet/sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

kan detta vara tecken på en tidig varning för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skulle uppträda, ska injektionen/infusionen **stoppas omedelbart. Kontakta din läkare omedelbart.**

Antikroppar (Inhibitorer)

Bildningen av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) är en känd komplikation vid behandlingen av patienter med hemofili A. Din läkare kan vilja ta prover för att följa utvecklingen av inhibitorer.

Under kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt betydelsefulla antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som finns i beredningen. Det finns risk för allergiska reaktioner mot de innehållsämnen som finns i detta läkemedel, till exempel spårmängder av mus- och hamsterprotein, hos vissa patienter med benägenhet för det.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Helixate NexGen 3000 IE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före det utgångsdatum som anges på etiketten kan du förvara det förpackade läkemedlet i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader. I sådana fall går detta läkemedel ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigblandade lösningen måste användas inom 3 timmar. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska slängas.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den aktiva substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Övriga innehållsämnen är glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80 och sackaros (se slutet av avsnitt 2).

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor, steriliserat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Helixate NexGen 3000 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, och är ett vitt till vitgult pulver eller pulverkaka. Efter beredning är lösningen klar. Medicinska hjälpmedel för beredning och administrering av Helixate NexGen 3000 IE medföljer varje förpackning.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>