

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 250 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto Helixate NexGen tirpalo yra maždaug 100 TV (250 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

Helixate NexGen specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevertotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5

II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatė Helixate NexGen yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikėi kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato Helixate NexGen 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

Helixate NexGen saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu Helixate NexGen. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofilija sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas Helixate NexGen suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

Helixate NexGen preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirktos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviai audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Helixate NexGen, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Helixate NexGen preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Helixate NexGen poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą Helixate NexGen saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl Helixate NexGen nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Helixate NexGen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu Helixate NexGen buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių Helixate NexGen, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems Helixate NexGen, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyrimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta. Helixate NexGen išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujimų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyviu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulauko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą Helixate NexGen, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad Helixate NexGen galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofilija A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad Helixate NexGen buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti Helixate NexGen ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant Helixate NexGen. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po Helixate NexGen pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemėmis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti Helixate NexGen farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant Helixate NexGen dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancegoriškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato Helixate NexGen pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, Helixate NexGen mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Galima naudoti tik pakuotėje pateiktus rinkinius, nes infuzuojant netinkamomis infuzijų sistemomis žmogaus VIII krešėjimo faktorių adsorbuoja vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Helixate NexGen pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml 1 tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku bromobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- papildoma pakuotė, kurioje yra:
 - 1 filtruojantis perpylimo įtaisas 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkcijos rinkinys
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštas
 - 2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Helixate NexGen pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Helixate NexGen miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi

tirpalo spalva. Jei preparatas Helixate NexGen yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas į sterilų vienkartinį švirkštą per Mix2Vial filtruojantį perpilimo įtaisą (abu pridedami). Helixate NexGen reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 500 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto Helixate NexGen tirpalo yra maždaug 200 TV (500 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

Helixate NexGen specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5

II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatė Helixate NexGen yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikėi kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato Helixate NexGen 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

Helixate NexGen saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu Helixate NexGen. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofilija sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas Helixate NexGen suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

Helixate NexGen preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviai audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Helixate NexGen, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Helixate NexGen preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Helixate NexGen poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą Helixate NexGen saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl Helixate NexGen nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Helixate NexGen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu Helixate NexGen buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių Helixate NexGen, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems Helixate NexGen, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyrimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta. Helixate NexGen išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulauko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą Helixate NexGen, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad Helixate NexGen galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofilija A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad Helixate NexGen buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti Helixate NexGen ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant Helixate NexGen. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po Helixate NexGen pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dvejomis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti Helixate NexGen farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant Helixate NexGen dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancegoriškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato Helixate NexGen pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, Helixate NexGen mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Galima naudoti tik pakuotėje pateiktus rinkinius, nes infuzuojant netinkamomis infuzijų sistemomis žmogaus VIII krešėjimo faktorių adsorbuoja vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Helixate NexGen pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml 1 tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku bromobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- papildoma pakuotė, kurioje yra:
 - 1 filtruojantis perpylimo įtaisas 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkcijos rinkinys
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštas
 - 2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Helixate NexGen pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Helixate NexGen miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi

tirpalo spalva. Jei preparatas Helixate NexGen yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas į sterilų vienkartinį švirkštą per Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą (abu pridedami). Helixate NexGen reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 1000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto Helixate NexGen tirpalo yra maždaug 400 TV (1000 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

Helixate NexGen specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevertotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5

II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatė Helixate NexGen yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikėi kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato Helixate NexGen 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

Helixate NexGen saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu Helixate NexGen. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofilija sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas Helixate NexGen suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

Helixate NexGen preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirktos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviai audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Helixate NexGen, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Helixate NexGen preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Helixate NexGen poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą Helixate NexGen saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl Helixate NexGen nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Helixate NexGen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu Helixate NexGen buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių Helixate NexGen, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems Helixate NexGen, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyrimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta. Helixate NexGen išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyviu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulauko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą Helixate NexGen, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad Helixate NexGen galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofilija A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad Helixate NexGen buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti Helixate NexGen ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant Helixate NexGen. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po Helixate NexGen pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dvejomis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti Helixate NexGen farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant Helixate NexGen dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancegoriškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato Helixate NexGen pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, Helixate NexGen mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Galima naudoti tik pakuotėje pateiktus rinkinius, nes infuzuojant netinkamomis infuzijų sistemomis žmogaus VIII krešėjimo faktorių adsorbuoja vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Helixate NexGen pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml 1 tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku bromobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- papildoma pakuotė, kurioje yra:
 - 1 filtruojantis perpylimo įtaisas 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkcijos rinkinys
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštas
 - 2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Helixate NexGen pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Helixate NexGen miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi

tirpalo spalva. Jei preparatas Helixate NexGen yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas į sterilų vienkartinį švirkštą per Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą (abu pridedami). Helixate NexGen reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/003

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 2000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto Helixate NexGen tirpalo yra maždaug 400 TV (2000 TV/5,0 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

Helixate NexGen specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5

II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatė Helixate NexGen yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikėi kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato Helixate NexGen 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

Helixate NexGen saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu Helixate NexGen. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofilija sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas Helixate NexGen suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

Helixate NexGen preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Helixate NexGen, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Helixate NexGen preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Helixate NexGen poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą Helixate NexGen saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl Helixate NexGen nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Helixate NexGen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu Helixate NexGen buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių Helixate NexGen, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems Helixate NexGen, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyrimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta. Helixate NexGen išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyviu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulauko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą Helixate NexGen, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad Helixate NexGen galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofilija A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad Helixate NexGen buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti Helixate NexGen ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant Helixate NexGen. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po Helixate NexGen pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemėmis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti Helixate NexGen farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant Helixate NexGen dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancegoriškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato Helixate NexGen pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, Helixate NexGen mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Galima naudoti tik pakuotėje pateiktus rinkinius, nes infuzuojant netinkamomis infuzijų sistemomis žmogaus VIII krešėjimo faktorių adsorbuoja vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Helixate NexGen pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml 1 tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku bromobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- papildoma pakuotė, kurioje yra:
 - 1 filtruojantis perpylimo įtaisas 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkcijos rinkinys
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštas
 - 2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Helixate NexGen pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Helixate NexGen miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (5,0 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi

tirpalo spalva. Jei preparatas Helixate NexGen yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas į sterilų vienkartinį švirkštą per Mix2Vial filtruojantį perpilimo įtaisą (abu pridedami). Helixate NexGen reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 3000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto Helixate NexGen tirpalo yra maždaug 600 TV (3000 TV/5,0 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

Helixate NexGen specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika. Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevertotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5

II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatė Helixate NexGen yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikėi kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato Helixate NexGen 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

Helixate NexGen saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu Helixate NexGen. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofilija sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas Helixate NexGen suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

Helixate NexGen preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviai audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Helixate NexGen, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Helixate NexGen preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Helixate NexGen poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą Helixate NexGen saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl Helixate NexGen nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Helixate NexGen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu Helixate NexGen buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių Helixate NexGen, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems Helixate NexGen, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyrimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta. Helixate NexGen išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulauko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą Helixate NexGen, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad Helixate NexGen galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofilija A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad Helixate NexGen buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti Helixate NexGen ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant Helixate NexGen. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po Helixate NexGen pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemėmis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti Helixate NexGen farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant Helixate NexGen dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancegoriškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato Helixate NexGen pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, Helixate NexGen mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Galima naudoti tik pakuotėje pateiktus rinkinius, nes infuzuojant netinkamomis infuzijų sistemomis žmogaus VIII krešėjimo faktorių adsorbuoja vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje Helixate NexGen pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- vienas flakonas su tirpikliu (6 ml 1 tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku bromobutilo gumos kamšteliu ir aliuminio dangteliu)
- papildoma pakuotė, kurioje yra:
 - 1 filtruojantis perpylimo įtaisas 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkcijos rinkinys
 - 1 vienkartinis 5 ml švirkštas
 - 2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato Helixate NexGen pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

Helixate NexGen miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (5,0 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą sterilų Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi

tirpalo spalva. Jei preparatas Helixate NexGen yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas į sterilų vienkartinį švirkštą per Mix2Vial filtruojantį perpylimo įtaisą (abu pridedami). Helixate NexGen reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 flakonas su 2,5 ml injekcinio vandens.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Helixate NexGen 250

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Helixate NexGen 250 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

Kaip paruošti Helixate NexGen žiūrėkite pakuotės lapelyje. Sunaudokite visą preparatą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 flakonas su 2,5 ml injekcinio vandens.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/002

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Helixate NexGen 500

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Helixate NexGen 500 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

Kaip paruošti Helixate NexGen žiūrėkite pakuotės lapelyje. Sunaudokite visą preparatą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 1000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 flakonas su 2,5 ml injekcinio vandens.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/003

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Helixate NexGen 1000

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Helixate NexGen 1000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

Kaip paruošti Helixate NexGen žiūrėkite pakuotės lapelyje. Sunaudokite visą preparatą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 2000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 flakonas su 5,0 ml injekcinio vandens.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/004

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Helixate NexGen 2000

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Helixate NexGen 2000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU 5,0 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

Kaip paruošti Helixate NexGen žiūrėkite pakuotės lapelyje. Sunaudokite visą preparatą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,0 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Helixate NexGen 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 3000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 flakonas su 5,0 ml injekcinio vandens.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/144/005

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Helixate NexGen 3000

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Helixate NexGen 3000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU 5,0 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

Kaip paruošti Helixate NexGen žiūrėkite pakuotės lapelyje. Sunaudokite visą preparatą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,0 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Helixate NexGen 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Helixate NexGen 250 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 250 TV
3. Kaip vartoti Helixate NexGen 250 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Helixate NexGen 250 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Helixate NexGen 250 TV ir kam jis vartojamas

Helixate NexGen 250 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Helixate NexGen skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame vaiste nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Flakone yra sausi balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai ir injekcinis vanduo, skirtas ištirpinti flakono turiniui.

Flakone su milteliais yra 250 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 100 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 250 TV

Helixate NexGen 250 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Helixate NexGen 250 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpulis, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad tai patvirtintų. VIII faktoriaus inhibitoriai yra antikūnai, kurie kraujyje blokuoja Jūsų vartojamą VIII faktorių ir mažina jo efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei Helixate NexGen skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir Helixate NexGen 250 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Helixate NexGen poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Helixate NexGen 250 TV sudėtyje yra natrio

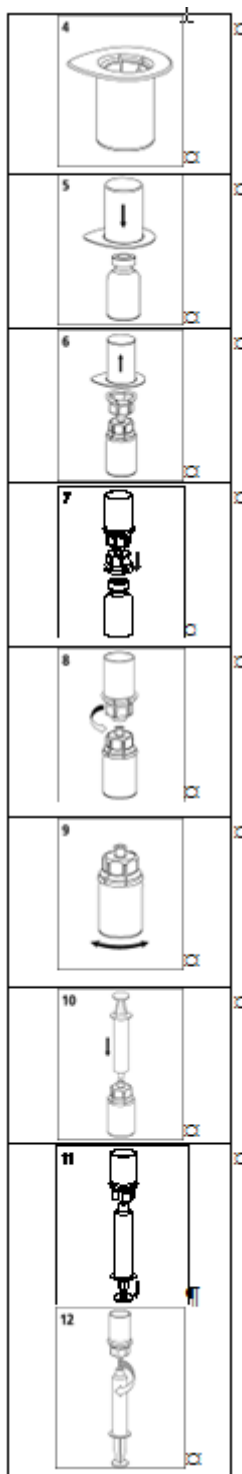
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Helixate NexGen 250 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštą vaistą reikia per 3 valandas suvartoti.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik šio vaisto pakuotėje esančias šiam preparatui tirpinti ir vartoti skirtas medicininės priemones. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.
- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

- Šio vaisto negalima maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nenaudokite tirpalų, kuriuose yra matomų dalelių arba jei jie yra drumsti. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Paruošimas ir vartojimas



1. Rankas gerai nuplaukite šiltu vandeniu ir muilu.
2. Abu uždarytus flakonus rankose sušildykite iki tinkamos temperatūros (ne aukštesnės kaip +37 °C).
3. Įsitikinkite, kad preparato ir tirpiklio flakonų apsauginiai dangteliai yra nuimti, o kamšteliai nuvalyti aseptiniu tirpalu ir išdžiūvę prieš atidarant Mix2Vial pakuotę.
4. Atverkite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. **Neišimkite** Mix2Vial iš lizdinės plokštelės pakuotės!
5. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai jį laikykite. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdinės plokštelės pakuote ir prastumkite mėlynojo adapterio galo smaigalį **tiesiai žemyn** pro tirpiklio flakono kamštelį.
6. Atsargiai, laikydami kraštus ir traukdami **vertikaliai** aukštyn, nuimkite lizdinės plokštelės pakuotę nuo Mix2Vial rinkinio. Įsitikinkite, kad atitraukiate tik lizdinės plokštelės pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.
7. Padėkite preparato flakoną ant lygaus, tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną sujungtą su Mix2Vial rinkiniu ir prastumkite permatomo adapterio smaigalį **tiesiai žemyn** pro preparato flakono kamštelį. Tirpiklis automatiškai ištekės į preparato flakoną.
8. Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinį preparato pusėje, o kita ranka suimkite Mix2Vial rinkinį tirpiklio pusėje ir atsukdami perskirkite rinkinį į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną, sujungtą su mėlynu Mix2Vial adapteriu.
9. Lengvai pasukiokite su permatomu adapteriu sujungtą preparato flakoną, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
10. Pritraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną vertikaliai, prijunkite švirkštą prie Mix2Vial Luer jungties. Išvirkškite orą į preparato flakoną.
11. Laikydami švirkšto stūmoklį nuspaustą, pasukite sistemą ir pritraukite tirpalą į švirkštą, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį.
12. Kai tik tirpalas perbėga į švirkštą, tvirtai laikykite jo cilindrą (laikydami švirkšto stūmoklį nukreiptą žemyn) ir atjunkite permatomą Mix2Vial adapterį nuo švirkšto. Laikykite švirkštą nukreiptą į viršų ir stumkite stūmokliuką tol, kol iš švirkšto išeis oras.
13. Uždėkite varžtį.
14. Pasirinkite injekcijos vietą ir ją dezinfekuokite.
15. Įdurkite adatą į veną ir gerai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
16. Palaukite, kol kraujas ims tekėti į venepunkcinio komplekto atvirąjį galą ir prijunkite švirkštą su tirpalu. Į švirkštą neturi patekti kraujas.
17. Nuimkite varžtį.
18. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją, bet negali būti didesnis negu 2 ml/min. (maksimalus infuzijos greitis).
19. Jei reikia leisti papildomą dozę, naudokite naują švirkštą su preparatu, ištirpintu taip, kaip aprašyta aukščiau.
20. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos

ant ištiestos rankos maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Helixate NexGen 250 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai atsižvelgdamas konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Helixate NexGen 250 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nesusitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus infuzijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant Helixate NexGen taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Helixate NexGen 250 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Helixate NexGen 250 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Helixate NexGen 250 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Helixate NexGen 250 TV

Negalima nustoti vartoti Helixate NexGen nepasitarus su gydytoju

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiai šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuly);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Helixate NexGen 250 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Helixate NexGen 250 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (*žr. 2 skyriaus pabaigą*).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

Helixate NexGen 250 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

Helixate NexGen 250 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje Helixate NexGen 250 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Helixate NexGen 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Helixate NexGen 500 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 500 TV
3. Kaip vartoti Helixate NexGen 500 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Helixate NexGen 500 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Helixate NexGen 500 TV ir kam jis vartojamas

Helixate NexGen 500 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Helixate NexGen skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame vaiste nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Flakone yra sausi balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai ir injekcinis vanduo, skirtas ištirpinti flakono turiniui.

Flakone su milteliais yra 500 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 200 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 500 TV

Helixate NexGen 500 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Helixate NexGen 500 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuly, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad tai patvirtintų. VIII faktoriaus inhibitoriai yra antikūnai, kurie kraujyje blokuoja Jūsų vartojamą VIII faktorių ir mažina jo efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei Helixate NexGen skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir Helixate NexGen 500 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Helixate NexGen poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Helixate NexGen 500 TV sudėtyje yra natrio

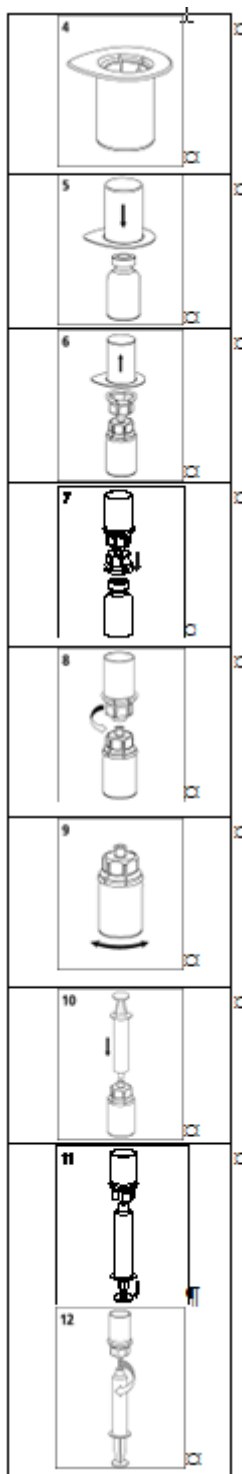
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Helixate NexGen 500 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštą vaistą reikia per 3 valandas suvartoti.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik šio vaisto pakuotėje esančias šiam preparatui tirpinti ir vartoti skirtas medicines priemones. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.
- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

- Šio vaisto negalima maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nenaudokite tirpalų, kuriuose yra matomų dalelių arba jei jie yra drumsti. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Paruošimas ir vartojimas



1. Rankas gerai nuplaukite šiltu vandeniu ir muilu.
2. Abu uždarytus flakonus rankose sušildykite iki tinkamos temperatūros (ne aukštesnės kaip +37 °C).
3. Įsitikinkite, kad preparato ir tirpiklio flakonų apsauginiai dangteliai yra nuimti, o kamšteliai nuvalyti aseptiniu tirpalu ir išdžiūvę prieš atidarant Mix2Vial pakuotę.
4. Atverkite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. **Neišimkite** Mix2Vial iš lizdinės plokštelės pakuotės!
5. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai jį laikykite. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdinės plokštelės pakuote ir prastumkite mėlynojo adapterio galo smaigalį **tiesiai žemyn** pro tirpiklio flakono kamštelį.
6. Atsargiai, laikydami kraštus ir traukdami **vertikaliai** aukštyn, nuimkite lizdinės plokštelės pakuotę nuo Mix2Vial rinkinio. Įsitikinkite, kad atitraukiate tik lizdinės plokštelės pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.
7. Padėkite preparato flakoną ant lygaus, tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną sujungtą su Mix2Vial rinkiniu ir prastumkite permatomo adapterio smaigalį **tiesiai žemyn** pro preparato flakono kamštelį. Tirpiklis automatiškai ištekės į preparato flakoną.
8. Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinį preparato pusėje, o kita ranka suimkite Mix2Vial rinkinį tirpiklio pusėje ir atsukdami perskirkite rinkinį į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną, sujungtą su mėlynu Mix2Vial adapteriu.
9. Lengvai pasukiokite su permatomu adapteriu sujungtą preparato flakoną, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
10. Pritraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną vertikaliai, prijunkite švirkštą prie Mix2Vial Luer jungties. Išvirkškite orą į preparato flakoną.
11. Laikydami švirkšto stūmoklį nuspaustą, pasukite sistemą ir pritraukite tirpalą į švirkštą, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį.
12. Kai tik tirpalas perbėga į švirkštą, tvirtai laikykite jo cilindrą (laikydami švirkšto stūmoklį nukreiptą žemyn) ir atjunkite permatomą Mix2Vial adapterį nuo švirkšto. Laikykite švirkštą nukreiptą į viršų ir stumkite stūmokliuką tol, kol iš švirkšto išeis oras.
13. Uždėkite varžtį.
14. Pasirinkite injekcijos vietą ir ją dezinfekuokite.
15. Įdurkite adatą į veną ir gerai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
16. Palaukite, kol kraujas ims tekėti į venepunkcinio komplekto atvirąjį galą ir prijunkite švirkštą su tirpalu. Į švirkštą neturi patekti kraujas.
17. Nuimkite varžtį.
18. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją, bet negali būti didesnis negu 2 ml/min. (maksimalus infuzijos greitis).
19. Jei reikia leisti papildomą dozę, naudokite naują švirkštą su preparatu, ištirpintu taip, kaip aprašyta aukščiau.
20. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos

ant ištiestos rankos maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Helixate NexGen 500 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai atsižvelgdamas konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Helixate NexGen 500 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nesusitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus infuzijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant Helixate NexGen taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Helixate NexGen 500 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Helixate NexGen 500 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Helixate NexGen 500 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Helixate NexGen 500 TV

Negalima nustoti vartoti Helixate NexGen nepasitarus su gydytoju

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiai šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuly);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Helixate NexGen 500 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Helixate NexGen 500 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

Helixate NexGen 500 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

Helixate NexGen 500 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje Helixate NexGen 500 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Helixate NexGen 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Helixate NexGen 1000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 1000 TV
3. Kaip vartoti Helixate NexGen 1000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Helixate NexGen 1000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Helixate NexGen 1000 TV ir kam jis vartojamas

Helixate NexGen 1000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Helixate NexGen skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai. Šiame vaiste nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevertotinas.

Flakone yra sausi balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai ir injekcinis vanduo, skirtas ištirpinti flakono turiniui.

Flakone su milteliais yra 1000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 400 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 1000 TV

Helixate NexGen 1000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Helixate NexGen 1000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpulis, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad tai patvirtintų. VIII faktoriaus inhibitoriai yra antikūnai, kurie kraujyje blokuoja Jūsų vartojamą VIII faktorių ir mažina jo efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei Helixate NexGen skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir Helixate NexGen 1000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Helixate NexGen poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Helixate NexGen 1000 TV sudėtyje yra natrio

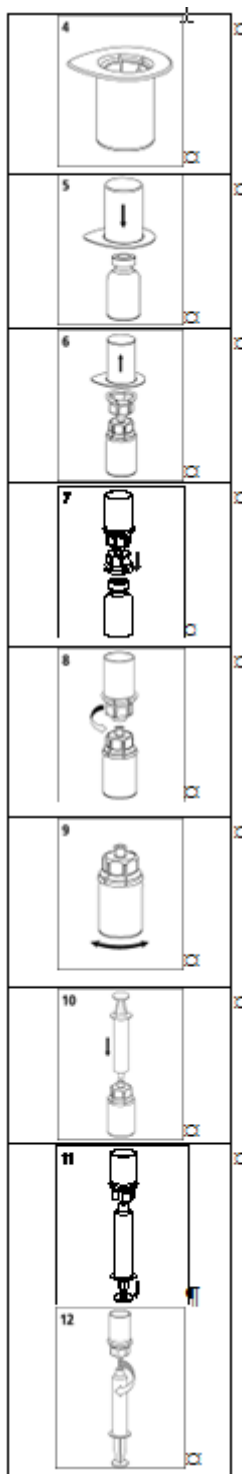
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Helixate NexGen 1000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštą vaistą reikia per 3 valandas suvartoti.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik šio vaisto pakuotėje esančias šiam preparatui tirpinti ir vartoti skirtas medicinines priemones. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.
- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

- Šio vaisto negalima maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nenaudokite tirpalų, kuriuose yra matomų dalelių arba jei jie yra drumsti. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Paruošimas ir vartojimas



1. Rankas gerai nuplaukite šiltu vandeniu ir muilu.
2. Abu uždarytus flakonus rankose sušildykite iki tinkamos temperatūros (ne aukštesnės kaip +37 °C).
3. Įsitikinkite, kad preparato ir tirpiklio flakonų apsauginiai dangteliai yra nuimti, o kamšteliai nuvalyti aseptiniu tirpalu ir išdžiūvę prieš atidarant Mix2Vial pakuotę.
4. Atverkite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. **Neišimkite** Mix2Vial iš lizdinės plokštelės pakuotės!
5. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai jį laikykite. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdinės plokštelės pakuote ir prastumkite mėlynojo adapterio galo smaigalį **tiesiai žemyn** pro tirpiklio flakono kamštelį.
6. Atsargiai, laikydami kraštus ir traukdami **vertikaliai** aukštyn, nuimkite lizdinės plokštelės pakuotę nuo Mix2Vial rinkinio. Įsitikinkite, kad atitraukiate tik lizdinės plokštelės pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.
7. Padėkite preparato flakoną ant lygaus, tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną sujungtą su Mix2Vial rinkiniu ir prastumkite permatomo adapterio smaigalį **tiesiai žemyn** pro preparato flakono kamštelį. Tirpiklis automatiškai ištekės į preparato flakoną.
8. Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinį preparato pusėje, o kita ranka suimkite Mix2Vial rinkinį tirpiklio pusėje ir atsukdami perskirkite rinkinį į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną, sujungtą su mėlynu Mix2Vial adapteriu.
9. Lengvai pasukiokite su permatomu adapteriu sujungtą preparato flakoną, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
10. Pritraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną vertikaliai, prijunkite švirkštą prie Mix2Vial Luer jungties. Išvirkškite orą į preparato flakoną.
11. Laikydami švirkšto stūmoklį nuspaustą, pasukite sistemą ir pritraukite tirpalo į švirkštą, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį.
12. Kai tik tirpalas perbėga į švirkštą, tvirtai laikykite jo cilindrą (laikydami švirkšto stūmoklį nukreiptą žemyn) ir atjunkite permatomą Mix2Vial adapterį nuo švirkšto. Laikykite švirkštą nukreiptą į viršų ir stumkite stūmokliuką tol, kol iš švirkšto išeis oras.
13. Uždėkite varžtį.
14. Pasirinkite injekcijos vietą ir ją dezinfekuokite.
15. Įdurkite adatą į veną ir gerai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
16. Palaukite, kol kraujas ims tekėti į venepunkcinio komplekto atvirąjį galą ir prijunkite švirkštą su tirpalu. Į švirkštą neturi patekti kraujas.
17. Nuimkite varžtį.
18. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją, bet negali būti didesnis negu 2 ml/min. (maksimalus infuzijos greitis).
19. Jei reikia leisti papildomą dozę, naudokite naują švirkštą su preparatu, ištirpintu taip, kaip aprašyta aukščiau.
20. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos

ant ištiestos rankos maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Helixate NexGen 1000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai atsižvelgdamas konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Helixate NexGen 1000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nesusitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus infuzijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant Helixate NexGen taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Helixate NexGen 1000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Helixate NexGen 1000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Helixate NexGen 1000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Helixate NexGen 1000 TV

Negalima nustoti vartoti Helixate NexGen nepasitarus su gydytoju

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiai šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuly);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Helixate NexGen 1000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Helixate NexGen 1000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (*žr. 2 skyriaus pabaigą*).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

Helixate NexGen 1000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

Helixate NexGen 1000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje Helixate NexGen 1000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Helixate NexGen 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Helixate NexGen 2000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 2000 TV
3. Kaip vartoti Helixate NexGen 2000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Helixate NexGen 2000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Helixate NexGen 2000 TV ir kam jis vartojamas

Helixate NexGen 2000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Helixate NexGen skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame vaiste nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevertotinas.

Flakone yra sausi balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai ir injekcinis vanduo, skirtas ištirpinti flakono turiniui.

Flakone su milteliais yra 2000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 400 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 2000 TV

Helixate NexGen 2000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Helixate NexGen 2000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpulis, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad tai patvirtintų. VIII faktoriaus inhibitoriai yra antikūnai, kurie kraujyje blokuoja Jūsų vartojamą VIII faktorių ir mažina jo efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei Helixate NexGen skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir Helixate NexGen 2000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Helixate NexGen poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Helixate NexGen 2000 TV sudėtyje yra natrio

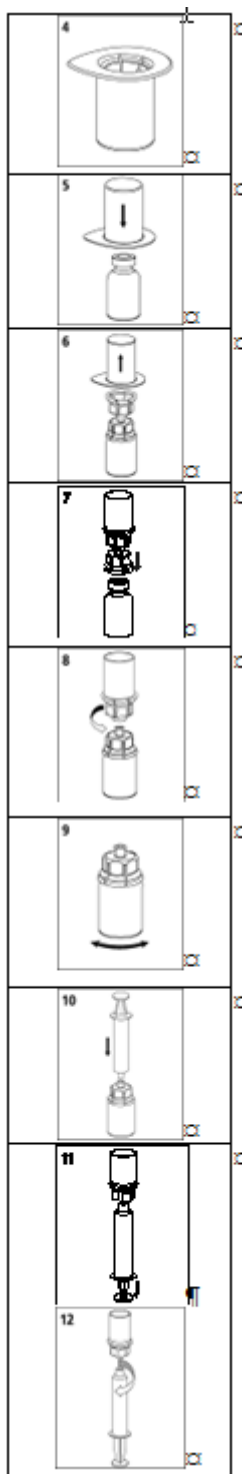
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Helixate NexGen 2000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštą vaistą reikia per 3 valandas suvartoti.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik šio vaisto pakuotėje esančias šiam preparatui tirpinti ir vartoti skirtas medicinines priemones. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.
- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

- Šio vaisto negalima maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nenaudokite tirpalų, kuriuose yra matomų dalelių arba jei jie yra drumsti. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Paruošimas ir vartojimas



1. Rankas gerai nuplaukite šiltu vandeniu ir muilu.
2. Abu uždarytus flakonus rankose sušildykite iki tinkamos temperatūros (ne aukštesnės kaip +37 °C).
3. Įsitikinkite, kad preparato ir tirpiklio flakonų apsauginiai dangteliai yra nuimti, o kamšteliai nuvalyti aseptiniu tirpalu ir išdžiūvę prieš atidarant Mix2Vial pakuotę.
4. Atverkite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. **Neišimkite** Mix2Vial iš lizdinės plokštelės pakuotės!
5. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai jį laikykite. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdinės plokštelės pakuote ir prastumkite mėlynojo adapterio galo smaigalį **tiesiai žemyn** pro tirpiklio flakono kamštelį.
6. Atsargiai, laikydami kraštus ir traukdami **vertikaliai** aukštyn, nuimkite lizdinės plokštelės pakuotę nuo Mix2Vial rinkinio. Įsitikinkite, kad atitraukiate tik lizdinės plokštelės pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.
7. Padėkite preparato flakoną ant lygaus, tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną sujungtą su Mix2Vial rinkiniu ir prastumkite permatomo adapterio smaigalį **tiesiai žemyn** pro preparato flakono kamštelį. Tirpiklis automatiškai ištekės į preparato flakoną.
8. Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinį preparato pusėje, o kita ranka suimkite Mix2Vial rinkinį tirpiklio pusėje ir atsukdami perskirkite rinkinį į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną, sujungtą su mėlynu Mix2Vial adapteriu.
9. Lengvai pasukiokite su permatomu adapteriu sujungtą preparato flakoną, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
10. Pritraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną vertikaliai, prijunkite švirkštą prie Mix2Vial Luer jungties. Išvirkškite orą į preparato flakoną.
11. Laikydami švirkšto stūmoklį nuspaustą, pasukite sistemą ir pritraukite tirpalą į švirkštą, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį.
12. Kai tik tirpalas perbėga į švirkštą, tvirtai laikykite jo cilindrą (laikydami švirkšto stūmoklį nukreiptą žemyn) ir atjunkite permatomą Mix2Vial adapterį nuo švirkšto. Laikykite švirkštą nukreiptą į viršų ir stumkite stūmokliuką tol, kol iš švirkšto išeis oras.
13. Uždėkite varžtį.
14. Pasirinkite injekcijos vietą ir ją dezinfekuokite.
15. Įdurkite adatą į veną ir gerai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
16. Palaukite, kol kraujas ims tekėti į venepunkcinio komplekto atvirąjį galą ir prijunkite švirkštą su tirpalu. Į švirkštą neturi patekti kraujas.
17. Nuimkite varžtį.
18. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją, bet negali būti didesnis negu 2 ml/min. (maksimalus infuzijos greitis).
19. Jei reikia leisti papildomą dozę, naudokite naują švirkštą su preparatu, ištirpintu taip, kaip aprašyta aukščiau.
20. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos

ant ištiestos rankos maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Helixate NexGen 2000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai atsižvelgdamas konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Helixate NexGen 2000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nesusitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus infuzijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant Helixate NexGen taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Helixate NexGen 2000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Helixate NexGen 2000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Helixate NexGen 2000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Helixate NexGen 2000 TV

Negalima nustoti vartoti Helixate NexGen nepasitarus su gydytoju

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiai šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuly);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Helixate NexGen 2000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Helixate NexGen 2000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80 ir sacharozė (*žr. 2 skyriaus pabaigą*).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

Helixate NexGen 2000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

Helixate NexGen 2000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje Helixate NexGen 2000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Helixate NexGen 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Helixate NexGen 3000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 3000 TV
3. Kaip vartoti Helixate NexGen 3000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Helixate NexGen 3000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Helixate NexGen 3000 TV ir kam jis vartojamas

Helixate NexGen 3000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

Helixate NexGen skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai. Šiame vaiste nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Flakone yra sausi balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai ir injekcinis vanduo, skirtas ištirpinti flakono turiniui.

Flakone su milteliais yra 3000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 600 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant Helixate NexGen 3000 TV

Helixate NexGen 3000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Helixate NexGen 3000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpulis, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad tai patvirtintų. VIII faktoriaus inhibitoriai yra antikūnai, kurie kraujyje blokuoja Jūsų vartojamą VIII faktorių ir mažina jo efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei Helixate NexGen skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir Helixate NexGen 3000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Helixate NexGen poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Helixate NexGen 3000 TV sudėtyje yra natrio

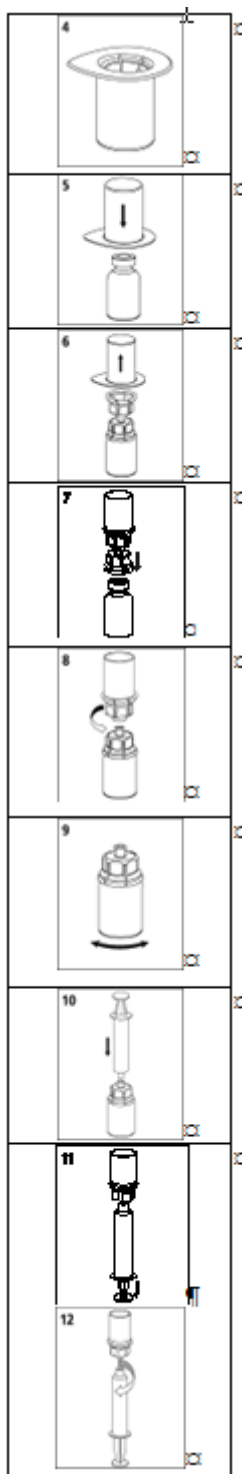
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Helixate NexGen 3000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštą vaistą reikia per 3 valandas suvartoti.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik šio vaisto pakuotėje esančias šiam preparatui tirpinti ir vartoti skirtas medicininės priemones. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.
- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant Mix2vial adapterį.

- Šio vaisto negalima maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Nenaudokite tirpalų, kuriuose yra matomų dalelių arba jei jie yra drumsti. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Paruošimas ir vartojimas



1. Rankas gerai nuplaukite šiltu vandeniu ir muilu.
2. Abu uždarytus flakonus rankose sušildykite iki tinkamos temperatūros (ne aukštesnės kaip +37 °C).
3. Įsitikinkite, kad preparato ir tirpiklio flakonų apsauginiai dangteliai yra nuimti, o kamšteliai nuvalyti aseptiniu tirpalu ir išdžiūvę prieš atidarant Mix2Vial pakuotę.
4. Atverkite Mix2Vial pakuotę nulupdami dangtelį. **Neišimkite** Mix2Vial iš lizdinės plokštelės pakuotės!
5. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus, švaraus paviršiaus ir tvirtai jį laikykite. Paimkite Mix2Vial kartu su lizdinės plokštelės pakuote ir prastumkite mėlynojo adapterio galo smaigalį **tiesiai žemyn** pro tirpiklio flakono kamštelį.
6. Atsargiai, laikydami kraštus ir traukdami **vertikaliai** aukštyn, nuimkite lizdinės plokštelės pakuotę nuo Mix2Vial rinkinio. Įsitikinkite, kad atitraukiate tik lizdinės plokštelės pakuotę, o ne Mix2Vial rinkinį.
7. Padėkite preparato flakoną ant lygaus, tvirto paviršiaus. Apverskite tirpiklio flakoną sujungtą su Mix2Vial rinkiniu ir prastumkite permatomo adapterio smaigalį **tiesiai žemyn** pro preparato flakono kamštelį. Tirpiklis automatiškai ištekės į preparato flakoną.
8. Viena ranka suimkite Mix2Vial rinkinį preparato pusėje, o kita ranka suimkite Mix2Vial rinkinį tirpiklio pusėje ir atsukdami perskirkite rinkinį į dvi dalis. Išmeskite tirpiklio flakoną, sujungtą su mėlynu Mix2Vial adapteriu.
9. Lengvai pasukite su permatomu adapteriu sujungtą preparato flakoną, kol medžiaga visiškai ištirps. Nekratykite. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
10. Pritraukite oro į tuščią, sterilų švirkštą. Laikydami preparato flakoną vertikaliai, prijunkite švirkštą prie Mix2Vial Luer jungties. Išvirkškite orą į preparato flakoną.
11. Laikydami švirkšto stūmoklį nuspaustą, pasukite sistemą ir pritraukite tirpalo į švirkštą, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį.
12. Kai tik tirpalas perbėga į švirkštą, tvirtai laikykite jo cilindrą (laikydami švirkšto stūmoklį nukreiptą žemyn) ir atjunkite permatomą Mix2Vial adapterį nuo švirkšto. Laikykite švirkštą nukreiptą į viršų ir stumkite stūmokliuką tol, kol iš švirkšto išeis oras.
13. Uždėkite varžtį.
14. Pasirinkite injekcijos vietą ir ją dezinfekuokite.
15. Įdurkite adatą į veną ir gerai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
16. Palaukite, kol kraujas ims tekėti į venepunkcinio komplekto atvirąjį galą ir prijunkite švirkštą su tirpalu. Į švirkštą neturi patekti kraujas.
17. Nuimkite varžtį.
18. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją, bet negali būti didesnis negu 2 ml/min. (maksimalus infuzijos greitis).
19. Jei reikia leisti papildomą dozę, naudokite naują švirkštą su preparatu, ištirpintu taip, kaip aprašyta aukščiau.
20. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Tvirtai laikykite tamponą virš injekcijos vietos

ant ištiestos rankos maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Helixate NexGen 3000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai atsižvelgdamas konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą Helixate NexGen 3000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nesusitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus infuzijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant Helixate NexGen taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Helixate NexGen 3000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia Helixate NexGen 3000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Helixate NexGen 3000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Helixate NexGen 3000 TV

Negalima nustoti vartoti Helixate NexGen nepasitarus su gydytoju

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant Helixate NexGen, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiai šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuly);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Helixate NexGen 3000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Helixate NexGen 3000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

Helixate NexGen 3000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

Helixate NexGen 3000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje Helixate NexGen 3000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 ΑΤΔ

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.