

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 250 UI Pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de fator VIII de coagulação humano recombinante (DCI: octocog alfa).

O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) a partir de células renais de hamster recém-nascido que contêm o gene humano do fator VIII.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Após reconstituição um ml de Helixate NexGen 250 UI contém aproximadamente 100 UI (250 UI / 2,5 ml) de fator VIII de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

A potência (UI) é determinada empregando o doseamento da coagulação em um estágio contra o Mega padrão da FDA que foi calibrado contra o padrão da OMS em unidades internacionais (UI). A atividade específica de Helixate NexGen é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Solvente: água para preparações injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução incolor, transparente.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não está indicada na doença de von Willebrand.

Este produto é indicado para adultos, adolescentes e crianças de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento à medida das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal. A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

I. UI necessárias = peso corporal (kg) × aumento desejado do fator VIII (% do normal) × 0,5

II. Aumento previsto do fator VIII (% do normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{Peso corporal (kg)}}$

A dose, frequência e duração da terapêutica de substituição devem ser determinadas individualmente, de acordo com as necessidades do doente (peso corporal, grau de perturbação da função hemostática, local e extensão da hemorragia, a presença de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O quadro seguinte apresenta um guia para os níveis sanguíneos mínimos de fator VIII. No caso das situações hemorrágicas indicadas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade estarem resolvidas
Hemorragias com risco de vida (tais como hemorragias intracranianas, hemorragias da garganta, hemorragias abdominais graves)	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
Cirurgia <i>Minor</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Major</i>	80 - 100 (pré e pós-operatória)	a) Por bólus intravenoso Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, prosseguir com o tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% (UI/dl). b) Por perfusão contínua Aumentar a atividade pré-cirurgia do fator VIII com uma administração inicial por bólus intravenoso seguida imediatamente por uma perfusão contínua (em UI/kg/h), ajustada de acordo com a depuração diária do doente e níveis pretendidos do fator VIII, durante pelo menos 7 dias.

Em cada caso individual a quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre adaptadas à efetividade clínica. Em algumas circunstâncias poderão ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial no caso da dose inicial.

Durante o curso do tratamento recomenda-se a determinação dos níveis de fator VIII por forma a servir de guia à dose a ser administrada e à frequência e administração das injeções. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas major é indispensável a monitorização precisa do tratamento de substituição através de uma análise de coagulação (atividade de fator VIII plasmática). Doentes individuais podem variar na sua resposta ao fator VIII, demonstrando diferentes semividas e recuperações.

Perfusão contínua

Para o cálculo da taxa de perfusão inicial, a depuração pode ser obtida por realização da curva de decaimento pré-cirurgia, ou utilizando no início os valores médios da população (3,0-3,5 ml/h/kg) e depois ajustar de acordo.

Taxa de perfusão (em UI/kg/h) = Depuração (em ml/h/kg) × nível de fator VIII pretendido (em UI/ml).

A estabilidade da perfusão contínua foi demonstrada na prática clínica e *in vitro* utilizando bombas de perfusão para ambulatório com reservatório em PVC. O Helixate NexGen contém um baixo nível de polissorbato 80 como excipiente, o qual é conhecido por aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir de materiais de cloreto de polivinilo (PVC). Este facto deve ser considerado para uma administração por perfusão contínua.

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias.

Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Helixate NexGen em crianças de todas as idades foram estabelecidas. Foram obtidos dados a partir de estudos clínicos de 61 crianças com idade inferior a 6 anos e de estudos não intervencionais em crianças de todas as idades.

Doentes com inibidores

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, deve efetuar-se um doseamento para determinar se estão presentes inibidores de fator VIII. Se estiverem presentes inibidores em níveis inferiores a 10 Unidades Bethesda (UB) por ml a administração adicional de fator VIII recombinante de coagulação poderá neutralizar o inibidor e permitir a continuação de um tratamento clinicamente efetivo com Helixate NexGen. Contudo, na presença de inibidores, as doses requeridas são variáveis e devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e com a monitorização da atividade de fator VIII. Nos doentes com títulos de inibidores acima de 10 UB ou com resposta anamnésica elevada deve considerar-se a utilização de complexo concentrado (ativado) de protrombina (CCP) ou de fator VII recombinante ativado (rFVIIa). Estes tratamentos devem ser realizados sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

Helixate NexGen deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Perfusão contínua

Helixate NexGen pode ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão deve ser calculada com base na depuração e no nível de fator VIII pretendido.

Exemplo: para um doente com 75 Kg de peso corporal (pc) e com uma depuração de 3 ml/h/Kg, a taxa de perfusão inicial para atingir um nível de 100% de fator VIII deverá ser 3 UI/h/Kg. Para calcular ml/hora, multiplicar a taxa de perfusão em UI/h/Kg por Kg pc/concentração da solução (UI/ml).

Exemplo para cálculo da taxa de perfusão para perfusão contínua após uma injeção inicial por bólus

	Nível de FVIII plasmático pretendido	Taxa de perfusão UI/h/Kg	Taxa de perfusão para um doente com 75 Kg ml/h		
Depuração: 3 ml/h/Kg			Concentração da solução de rFVIII		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Poderão ser requeridas taxas de perfusão mais elevadas em condições com depuração acelerada durante grandes hemorragias ou dano tecidual extenso durante intervenções cirúrgicas.

Após as 24 horas iniciais da perfusão contínua, a depuração deve ser recalculada diariamente usando a equação do estado estacionário com o nível de FVIII medido e a velocidade de perfusão empregando a seguinte equação:

depuração = taxa de perfusão/nível de FVIII atual.

Durante a perfusão contínua, devem mudar-se os sacos de perfusão a cada 24 horas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Helixate NexGen. O medicamento contém vestígios de proteínas de ratinho ou hamster e proteínas humanas como outros fatores VIII (ver secção 5.1).

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico standart para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII, é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, e que são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao fator VIII e a fatores genéticos entre outros, apresentando-se num grau mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de recorrência de inibidores (num título baixo) após mudança de um fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição e com antecedentes de desenvolvimento de inibidores. Contudo, é recomendado monitorizar todos os doentes para a ocorrência de inibidores após a mudança de medicamento.

Em geral, os doentes tratados com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente vigiados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas adequadas e de testes laboratoriais. Se não se atingirem os níveis plasmáticos esperados de atividade do fator VIII, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, devem efetuar-se análises para se testar a presença de inibidores do fator VIII. Em doentes com níveis elevados de inibidor, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz e devem considerar-se outras opções terapêuticas. O controlo destes doentes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

Perfusão contínua

Num estudo clínico acerca do uso de perfusão contínua em cirurgias, a heparina foi utilizada para prevenir tromboflebite no local de injeção, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Eventos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem eventos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular, nos casos em que há fatores de risco cardiovasculares, pode colocar os doentes, pelo menos, no mesmo risco de desenvolverem um enfarte do miocárdio como para os doentes não-hemofílicos. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados e monitorizados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

Documentação É fortemente recomenda-se que sempre que Helixate NexGen seja administrado a um doente, se registe o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do Helixate NexGen com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados em animais quaisquer estudos de reprodução com o Helixate NexGen.

Gravidez e amamentação

Em virtude da raridade da hemofilia A na mulher, não se dispõe de qualquer experiência sobre o uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo Helixate NexGen só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando a sua indicação for evidente.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados relativos à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Helixate NexGen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira) com produtos à base de fator VIII e estas podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em particular, as reações relacionadas com a pele podem ocorrer frequentemente, no entanto, a progressão para a anafilaxia grave (incluindo choque) é considerado grave.

Os doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII. Esta condição pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Neste caso, é recomendado que hospital especializado em hemofilia seja contactado.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras (< 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muitos raros / Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PUPs e MTPs)*		Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PTP em ensaios clínicos e estudos pós-comercialização)*		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração		Reação no local de perfusão		Reação febril relacionada com a perfusão (pirexia)	
Doenças do Sistema Imunitário		Reações de hipersensibilidade relacionadas com a pele (prurido, urticária e erupção cutânea)		Reações de Hipersensibilidade Sistémica (incluindo reação anafilática, náuseas, pressão sanguínea anormal e tonturas)	
Doenças do sistema nervoso					Disgeusia

PUPs = doentes previamente não tratados

PTPs = doentes previamente tratados

MTPs = doentes minimamente tratados

* ver secção abaixo

Descrição de reações adversas seleccionadas

Desenvolvimento de inibidores

Foi comunicado o desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados e em doentes previamente tratados (PUPs/PTPs) (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos Helixate NexGen foi usado no tratamento de episódios hemorrágicos em 37 doentes previamente não tratados (PUP) e em 23 doentes pediátricos minimamente tratados (MTPs, definidos como tendo ≤ 4 dias de exposição) com FVIII:C residual < 2 IU/dl. Cinco dos 37 (14 %) PUP e 4 dos 23 (17 %) doentes MTP tratados com Helixate NexGen desenvolveram inibidores num intervalo de 20 dias de exposição. Globalmente, 9 em cada 60 (15 %) desenvolveram inibidores.

Perdeu-se o rasto a um doente no seguimento e um doente desenvolveu um inibidor com baixo título durante o seguimento após o estudo.

Num estudo observacional, a incidência do desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados com hemofilia A grave foi de 64/183 (37,7%) com Helixate NexGen (seguidos durante 75 dias de exposição).

Em estudos clínicos com 73 doentes previamente tratados (PTP, definidos como tendo mais de 100 dias de exposição) seguidos ao longo de quatro anos, não foram observados inibidores *de novo*.

Nos extensos estudos observacionais pós-registo com Helixate NexGen, envolvendo mais de 1000 doentes observou-se o seguinte: menos de 0,2% dos PTP desenvolveram inibidores *de novo*.

População pediátrica

É de se esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que em todos os grupos populacionais, exceto para a formação de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC B02B D02.

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/von Willebrand (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) constitui um método convencional de doseamento *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O aPTT apresenta-se prolongado em todos os hemofílicos. O grau e normalização de duração da aPTT observado após a administração do Helixate NexGen é semelhante ao conseguido com o fator VIII derivado do plasma.

Perfusão contínua

Foi demonstrado num estudo clínico realizado em doentes adultos com Hemofilia A submetidos a cirurgia major que o Helixate NexGen pode ser utilizado em perfusão contínua em cirurgias (pré-,

peri- e pós-operatório). Neste estudo foi utilizado heparina para prevenir tromboflebite no local da perfusão, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Hipersensibilidade

Durante os estudos, nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Contudo, em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas aos constituintes da formulação ex: quantidades residuais de proteínas de ratinho e hamster (ver secções 4.3 e 4.4).

Indução de Tolerância Imune (ITI)

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imune em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores anti-Fator VIII. Foi realizada uma revisão retrospectiva em 40 doentes, e 39 doentes foram incluídos num estudo clínico prospetivo iniciado pelo investigador. Os dados demonstraram que o Helixate NexGen tem sido utilizado na Indução da Tolerância Imune. Em doentes onde a tolerância imune foi alcançada as hemorragias podem ser prevenidas ou controladas novamente com Helixate NexGen, e os doentes podem continuar o tratamento profilático como terapêutica de manutenção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise de todas as recuperações registadas *in vivo* em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação média de 2% por UI/kg de peso corporal para o Helixate NexGen. Este resultado é semelhante aos valores relatados para o fator VIII derivado do plasma humano.

Distribuição e eliminação

Após a administração de Helixate NexGen, a redução do pico de atividade do fator VIII processou-se segundo um fator exponencial bifásico, com uma semivida terminal média de cerca de 15 horas. Esta é semelhante à do fator VIII derivado do plasma, que apresenta uma semivida terminal média de aproximadamente 13 horas. Parâmetros farmacocinéticos adicionais para o Helixate NexGen para injeção por bólus i.v são: tempo médio de residência [(TMR (0 - 48)] de cerca de 22 horas e uma depuração de cerca de 160 ml/h. A depuração média na linha basal para 14 doentes adultos sujeitos a cirurgias major com perfusão contínua é de 188 ml/h correspondendo a 3,0 ml/h/Kg (intervalo de 1,6-4,6 ml/h/Kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi possível demonstrar quaisquer efeitos tóxicos agudos ou subagudos do Helixate NexGen em animais de laboratório (ratinho, rato, coelho e cão), mesmo quando se administram doses múltiplas da dose clínica recomendada (em função do peso corporal).

Não foram realizados quaisquer estudos específicos com a administração repetida de octocog alfa, nomeadamente sobre a toxicidade na reprodução, toxicidade crónica e carcinogenicidade, devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas presentes em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico do Helixate NexGen uma vez que não foi detetado qualquer potencial mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo* para o produto predecessor do Helixate NexGen.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Glicina

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Histidina

Polissorbato 80

Sacarose

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Apenas podem ser usados os conjuntos de administração fornecidos pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humano recombinante às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

No entanto, durante os estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 30°C em sacos de PVC para perfusão contínua. Após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em estudos *in vitro*.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período limitado até 12 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injectáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Helixate NexGen contém:

- Um frasco para injetáveis com pó (de 10 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Um frasco para injetáveis com solvente (de 6 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta clorobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa de 5 ml descartável
 - 2 compressas com álcool para utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a preparação e administração de Helixate NexGen.

Helixate NexGen pó deve apenas ser reconstituído com o solvente fornecido (2,5 ml de água para preparações injetáveis) usando o dispositivo estéril de transferência com filtro fornecido, Mix2Vial. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Rodar suavemente o frasco para injetáveis até todo o pó se encontrar dissolvido. Após a reconstituição a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não usar Helixate NexGen se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é retirada usando o dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial para a seringa estéril descartável (ambos fornecidos). Helixate NexGen deve ser reconstituído e administrado com os componentes fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.

Para utilização única. Restos de solução não usada devem ser eliminados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Agosto de 2000

Data da última renovação: 06 de Agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 500 UI Pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de fator VIII de coagulação humano recombinante (DCI: octocog alfa).

O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) a partir de células renais de hamster recém-nascido que contêm o gene humano do fator VIII.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Após reconstituição um ml de Helixate NexGen 500 UI contém aproximadamente 200 UI (500 UI / 2,5 ml) de fator VIII de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

A potência (UI) é determinada empregando o doseamento da coagulação em um estágio contra o Mega padrão da FDA que foi calibrado contra o padrão da OMS em unidades internacionais (UI). A atividade específica de Helixate NexGen é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Solvente: água para preparações injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução incolor, transparente.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não está indicada na doença de von Willebrand.

Este produto é indicado para adultos, adolescentes e crianças de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento à medida das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal. A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

I. UI necessárias = peso corporal (kg) × aumento desejado do fator VIII (% do normal) × 0,5

II. Aumento previsto do fator VIII (% do normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{Peso corporal (kg)}}$

A dose, frequência e duração da terapêutica de substituição devem ser determinadas individualmente, de acordo com as necessidades do doente (peso corporal, grau de perturbação da função hemostática, local e extensão da hemorragia, a presença de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O quadro seguinte apresenta um guia para os níveis sanguíneos mínimos de fator VIII. No caso das situações hemorrágicas indicadas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade estarem resolvidas
Hemorragias com risco de vida (tais como hemorragias intracranianas, hemorragias da garganta, hemorragias abdominais graves)	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
Cirurgia <i>Minor</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Major</i>	80 - 100 (pré e pós-operatória)	a) Por bólus intravenoso Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, prosseguir com o tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% (UI/dl). b) Por perfusão contínua Aumentar a atividade pré-cirurgia do fator VIII com uma administração inicial por bólus intravenoso seguida imediatamente por uma perfusão contínua (em UI/kg/h), ajustada de acordo com a depuração diária do doente e níveis pretendidos do fator VIII, durante pelo menos 7 dias.

Em cada caso individual a quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre adaptadas à efetividade clínica. Em algumas circunstâncias poderão ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial no caso da dose inicial.

Durante o curso do tratamento recomenda-se a determinação dos níveis de fator VIII por forma a servir de guia à dose a ser administrada e à frequência e administração das injeções. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas major é indispensável a monitorização precisa do tratamento de substituição através de uma análise de coagulação (atividade de fator VIII plasmática). Doentes individuais podem variar na sua resposta ao fator VIII, demonstrando diferentes semividas e recuperações.

Perfusão contínua

Para o cálculo da taxa de perfusão inicial, a depuração pode ser obtida por realização da curva de decaimento pré-cirurgia, ou utilizando no início os valores médios da população (3,0-3,5 ml/h/kg) e depois ajustar de acordo.

Taxa de perfusão (em UI/kg/h) = Depuração (em ml/h/kg) × nível de fator VIII pretendido (em UI/ml).

A estabilidade da perfusão contínua foi demonstrada na prática clínica e *in vitro* utilizando bombas de perfusão para ambulatório com reservatório em PVC. O Helixate NexGen contém um baixo nível de polissorbato 80 como excipiente, o qual é conhecido por aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir de materiais de cloreto de polivinilo (PVC). Este facto deve ser considerado para uma administração por perfusão contínua.

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias.

Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Helixate NexGen em crianças de todas as idades foram estabelecidas. Foram obtidos dados a partir de estudos clínicos de 61 crianças com idade inferior a 6 anos e de estudos não intervencionais em crianças de todas as idades.

Doentes com inibidores

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, deve efetuar-se um doseamento para determinar se estão presentes inibidores de fator VIII. Se estiverem presentes inibidores em níveis inferiores a 10 Unidades Bethesda (UB) por ml a administração adicional de fator VIII recombinante de coagulação poderá neutralizar o inibidor e permitir a continuação de um tratamento clinicamente efetivo com Helixate NexGen. Contudo, na presença de inibidores, as doses requeridas são variáveis e devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e com a monitorização da atividade de fator VIII. Nos doentes com títulos de inibidores acima de 10 UB ou com resposta anamnésica elevada deve considerar-se a utilização de complexo concentrado (ativado) de protrombina (CCP) ou de fator VII recombinante ativado (rFVIIa). Estes tratamentos devem ser realizados sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

Helixate NexGen deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Perfusão contínua

Helixate NexGen pode ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão deve ser calculada com base na depuração e no nível de fator VIII pretendido.

Exemplo: para um doente com 75 Kg de peso corporal (pc) e com uma depuração de 3 ml/h/Kg, a taxa de perfusão inicial para atingir um nível de 100% de fator VIII deverá ser 3 UI/h/Kg. Para calcular ml/hora, multiplicar a taxa de perfusão em UI/h/Kg por Kg pc/concentração da solução (UI/ml).

Exemplo para cálculo da taxa de perfusão para perfusão contínua após uma injeção inicial por bólus

	Nível de FVIII plasmático pretendido	Taxa de perfusão UI/h/Kg	Taxa de perfusão para um doente com 75 Kg ml/h		
			Concentração da solução de rFVIII		
Depuração: 3 ml/h/Kg			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Poderão ser requeridas taxas de perfusão mais elevadas em condições com depuração acelerada durante grandes hemorragias ou dano tecidual extenso durante intervenções cirúrgicas.

Após as 24 horas iniciais da perfusão contínua, a depuração deve ser recalculada diariamente usando a equação do estado estacionário com o nível de FVIII medido e a velocidade de perfusão empregando a seguinte equação:

depuração = taxa de perfusão/nível de FVIII atual.

Durante a perfusão contínua, devem mudar-se os sacos de perfusão a cada 24 horas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Helixate NexGen. O medicamento contém vestígios de proteínas de ratinho ou hamster e proteínas humanas como outros fatores VIII (ver secção 5.1).

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico standart para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII, é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, e que são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao fator VIII e a fatores genéticos entre outros, apresentando-se num grau mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de recorrência de inibidores (num título baixo) após mudança de um fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição e com antecedentes de desenvolvimento de inibidores. Contudo, é recomendado monitorizar todos os doentes para a ocorrência de inibidores após a mudança de medicamento.

Em geral, os doentes tratados com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente vigiados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas adequadas e de testes laboratoriais. Se não se atingirem os níveis plasmáticos esperados de atividade do fator VIII, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, devem efetuar-se análises para se testar a presença de inibidores do fator VIII. Em doentes com níveis elevados de inibidor, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz e devem considerar-se outras opções terapêuticas. O controlo destes doentes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

Perfusão contínua

Num estudo clínico acerca do uso de perfusão contínua em cirurgias, a heparina foi utilizada para prevenir tromboflebite no local de injeção, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Eventos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem eventos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular, nos casos em que há fatores de risco cardiovasculares, pode colocar os doentes, pelo menos, no mesmo risco de desenvolverem um enfarte do miocárdio como para os doentes não-hemofílicos. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados e monitorizados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

Documentação É fortemente recomenda-se que sempre que Helixate NexGen seja administrado a um doente, se registe o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do Helixate NexGen com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados em animais quaisquer estudos de reprodução com o Helixate NexGen.

Gravidez e amamentação

Em virtude da raridade da hemofilia A na mulher, não se dispõe de qualquer experiência sobre o uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo Helixate NexGen só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando a sua indicação for evidente.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados relativos à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Helixate NexGen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira) com produtos à base de fator VIII e estas podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em particular, as reações relacionadas com a pele podem ocorrer frequentemente, no entanto, a progressão para a anafilaxia grave (incluindo choque) é considerado grave.

Os doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII. Esta condição pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Neste caso, é recomendado que hospital especializado em hemofilia seja contactado.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras (< 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muitos raros / Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PUPs e MTPs)*		Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PTP em ensaios clínicos e estudos pós-comercialização)*		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração		Reação no local de perfusão		Reação febril relacionada com a perfusão (pirexia)	
Doenças do Sistema Imunitário		Reações de hipersensibilidade relacionadas com a pele (prurido, urticária e erupção cutânea)		Reações de Hipersensibilidade Sistémica (incluindo reação anafilática, náuseas, pressão sanguínea anormal e tonturas)	
Doenças do sistema nervoso					Disgeusia

PUPs = doentes previamente não tratados

PTPs = doentes previamente tratados

MTPs = doentes minimamente tratados

* ver secção abaixo

Descrição de reações adversas seleccionadas

Desenvolvimento de inibidores

Foi comunicado o desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados e em doentes previamente tratados (PUPs/PTPs) (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos Helixate NexGen foi usado no tratamento de episódios hemorrágicos em 37 doentes previamente não tratados (PUP) e em 23 doentes pediátricos minimamente tratados (MTPs, definidos como tendo ≤ 4 dias de exposição) com FVIII:C residual < 2 IU/dl. Cinco dos 37 (14 %) PUP e 4 dos 23 (17 %) doentes MTP tratados com Helixate NexGen desenvolveram inibidores num intervalo de 20 dias de exposição. Globalmente, 9 em cada 60 (15 %) desenvolveram inibidores.

Perdeu-se o rasto a um doente no seguimento e um doente desenvolveu um inibidor com baixo título durante o seguimento após o estudo.

Num estudo observacional, a incidência do desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados com hemofilia A grave foi de 64/183 (37,7%) com Helixate NexGen (seguidos durante 75 dias de exposição).

Em estudos clínicos com 73 doentes previamente tratados (PTP, definidos como tendo mais de 100 dias de exposição) seguidos ao longo de quatro anos, não foram observados inibidores *de novo*.

Nos extensos estudos observacionais pós-registo com Helixate NexGen, envolvendo mais de 1000 doentes observou-se o seguinte: menos de 0,2% dos PTP desenvolveram inibidores *de novo*.

População pediátrica

É de se esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que em todos os grupos populacionais, exceto para a formação de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC B02B D02.

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/von Willebrand (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) constitui um método convencional de doseamento *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O aPTT apresenta-se prolongado em todos os hemofílicos. O grau e normalização de duração da aPTT observado após a administração do Helixate NexGen é semelhante ao conseguido com o fator VIII derivado do plasma.

Perfusão contínua

Foi demonstrado num estudo clínico realizado em doentes adultos com Hemofilia A submetidos a cirurgia major que o Helixate NexGen pode ser utilizado em perfusão contínua em cirurgias (pré-,

peri- e pós-operatório). Neste estudo foi utilizado heparina para prevenir tromboflebite no local da perfusão, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Hipersensibilidade

Durante os estudos, nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Contudo, em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas aos constituintes da formulação ex: quantidades residuais de proteínas de ratinho e hamster (ver secções 4.3 e 4.4).

Indução de Tolerância Imune (ITI)

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imune em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores anti-Fator VIII. Foi realizada uma revisão retrospectiva em 40 doentes, e 39 doentes foram incluídos num estudo clínico prospetivo iniciado pelo investigador. Os dados demonstraram que o Helixate NexGen tem sido utilizado na Indução da Tolerância Imune. Em doentes onde a tolerância imune foi alcançada as hemorragias podem ser prevenidas ou controladas novamente com Helixate NexGen, e os doentes podem continuar o tratamento profilático como terapêutica de manutenção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise de todas as recuperações registadas *in vivo* em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação média de 2% por UI/kg de peso corporal para o Helixate NexGen. Este resultado é semelhante aos valores relatados para o fator VIII derivado do plasma humano.

Distribuição e eliminação

Após a administração de Helixate NexGen, a redução do pico de atividade do fator VIII processou-se segundo um fator exponencial bifásico, com uma semivida terminal média de cerca de 15 horas. Esta é semelhante à do fator VIII derivado do plasma, que apresenta uma semivida terminal média de aproximadamente 13 horas. Parâmetros farmacocinéticos adicionais para o Helixate NexGen para injeção por bólus i.v são: tempo médio de residência [(TMR (0 - 48)] de cerca de 22 horas e uma depuração de cerca de 160 ml/h. A depuração média na linha basal para 14 doentes adultos sujeitos a cirurgias major com perfusão contínua é de 188 ml/h correspondendo a 3,0 ml/h/Kg (intervalo de 1,6-4,6 ml/h/Kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi possível demonstrar quaisquer efeitos tóxicos agudos ou subagudos do Helixate NexGen em animais de laboratório (ratinho, rato, coelho e cão), mesmo quando se administram doses múltiplas da dose clínica recomendada (em função do peso corporal).

Não foram realizados quaisquer estudos específicos com a administração repetida de octocog alfa, nomeadamente sobre a toxicidade na reprodução, toxicidade crónica e carcinogenicidade, devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas presentes em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico do Helixate NexGen uma vez que não foi detetado qualquer potencial mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo* para o produto predecessor do Helixate NexGen.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Glicina

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Histidina

Polissorbato 80

Sacarose

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Apenas podem ser usados os conjuntos de administração fornecidos pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humano recombinante às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

No entanto, durante os estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 30°C em sacos de PVC para perfusão contínua. Após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em estudos *in vitro*.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período limitado até 12 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injectáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Helixate NexGen contém:

- Um frasco para injetáveis com pó (de 10 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Um frasco para injetáveis com solvente (de 6 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta clorobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa de 5 ml descartável
 - 2 compressas com álcool para utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a preparação e administração de Helixate NexGen.

Helixate NexGen pó deve apenas ser reconstituído com o solvente fornecido (2,5 ml de água para preparações injetáveis) usando o dispositivo estéril de transferência com filtro fornecido, Mix2Vial. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Rodar suavemente o frasco para injetáveis até todo o pó se encontrar dissolvido. Após a reconstituição a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não usar Helixate NexGen se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é retirada usando o dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial para a seringa estéril descartável (ambos fornecidos). Helixate NexGen deve ser reconstituído e administrado com os componentes fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.

Para utilização única. Restos de solução não usada devem ser eliminados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Agosto de 2000

Data da última renovação: 06 de Agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 1000 UI Pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de fator VIII de coagulação humano recombinante (DCI: octocog alfa).

O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) a partir de células renais de hamster recém-nascido que contêm o gene humano do fator VIII.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Após reconstituição um ml de Helixate NexGen 1000 UI contém aproximadamente 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) de fator VIII de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

A potência (UI) é determinada empregando o doseamento da coagulação em um estágio contra o Mega padrão da FDA que foi calibrado contra o padrão da OMS em unidades internacionais (UI). A atividade específica de Helixate NexGen é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Solvente: água para preparações injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução incolor, transparente.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não está indicada na doença de von Willebrand.

Este produto é indicado para adultos, adolescentes e crianças de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento à medida das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal. A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

I. UI necessárias = peso corporal (kg) × aumento desejado do fator VIII (% do normal) × 0,5

II. Aumento previsto do fator VIII (% do normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{Peso corporal (kg)}}$

A dose, frequência e duração da terapêutica de substituição devem ser determinadas individualmente, de acordo com as necessidades do doente (peso corporal, grau de perturbação da função hemostática, local e extensão da hemorragia, a presença de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O quadro seguinte apresenta um guia para os níveis sanguíneos mínimos de fator VIII. No caso das situações hemorrágicas indicadas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade estarem resolvidas
Hemorragias com risco de vida (tais como hemorragias intracranianas, hemorragias da garganta, hemorragias abdominais graves)	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
Cirurgia <i>Minor</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Major</i>	80 - 100 (pré e pós-operatória)	a) Por bólus intravenoso Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, prosseguir com o tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% (UI/dl). b) Por perfusão contínua Aumentar a atividade pré-cirurgia do fator VIII com uma administração inicial por bólus intravenoso seguida imediatamente por uma perfusão contínua (em UI/kg/h), ajustada de acordo com a depuração diária do doente e níveis pretendidos do fator VIII, durante pelo menos 7 dias.

Em cada caso individual a quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre adaptadas à efetividade clínica. Em algumas circunstâncias poderão ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial no caso da dose inicial.

Durante o curso do tratamento recomenda-se a determinação dos níveis de fator VIII por forma a servir de guia à dose a ser administrada e à frequência e administração das injeções. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas major é indispensável a monitorização precisa do tratamento de substituição através de uma análise de coagulação (atividade de fator VIII plasmática). Doentes individuais podem variar na sua resposta ao fator VIII, demonstrando diferentes semividas e recuperações.

Perfusão contínua

Para o cálculo da taxa de perfusão inicial, a depuração pode ser obtida por realização da curva de decaimento pré-cirurgia, ou utilizando no início os valores médios da população (3,0-3,5 ml/h/kg) e depois ajustar de acordo.

Taxa de perfusão (em UI/kg/h) = Depuração (em ml/h/kg) × nível de fator VIII pretendido (em UI/ml).

A estabilidade da perfusão contínua foi demonstrada na prática clínica e *in vitro* utilizando bombas de perfusão para ambulatório com reservatório em PVC. O Helixate NexGen contém um baixo nível de polissorbato 80 como excipiente, o qual é conhecido por aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir de materiais de cloreto de polivinilo (PVC). Este facto deve ser considerado para uma administração por perfusão contínua.

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Helixate NexGen em crianças de todas as idades foram estabelecidas. Foram obtidos dados a partir de estudos clínicos de 61 crianças com idade inferior a 6 anos e de estudos não intervencionais em crianças de todas as idades.

Doentes com inibidores

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, deve efetuar-se um doseamento para determinar se estão presentes inibidores de fator VIII. Se estiverem presentes inibidores em níveis inferiores a 10 Unidades Bethesda (UB) por ml a administração adicional de fator VIII recombinante de coagulação poderá neutralizar o inibidor e permitir a continuação de um tratamento clinicamente efetivo com Helixate NexGen. Contudo, na presença de inibidores, as doses requeridas são variáveis e devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e com a monitorização da atividade de fator VIII. Nos doentes com títulos de inibidores acima de 10 UB ou com resposta anamnésica elevada deve considerar-se a utilização de complexo concentrado (ativado) de protrombina (CCP) ou de fator VII recombinante ativado (rFVIIa). Estes tratamentos devem ser realizados sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

Helixate NexGen deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Perfusão contínua

Helixate NexGen pode ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão deve ser calculada com base na depuração e no nível de fator VIII pretendido.

Exemplo: para um doente com 75 Kg de peso corporal (pc) e com uma depuração de 3 ml/h/Kg, a taxa de perfusão inicial para atingir um nível de 100% de fator VIII deverá ser 3 UI/h/Kg. Para calcular ml/hora, multiplicar a taxa de perfusão em UI/h/Kg por Kg pc/concentração da solução (UI/ml).

Exemplo para cálculo da taxa de perfusão para perfusão contínua após uma injeção inicial por bólus

	Nível de FVIII plasmático pretendido	Taxa de perfusão UI/h/Kg	Taxa de perfusão para um doente com 75 Kg ml/h		
Depuração: 3 ml/h/Kg			Concentração da solução de rFVIII		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Poderão ser requeridas taxas de perfusão mais elevadas em condições com depuração acelerada durante grandes hemorragias ou dano tecidual extenso durante intervenções cirúrgicas.

Após as 24 horas iniciais da perfusão contínua, a depuração deve ser recalculada diariamente usando a equação do estado estacionário com o nível de FVIII medido e a velocidade de perfusão empregando a seguinte equação:

depuração = taxa de perfusão/nível de FVIII atual.

Durante a perfusão contínua, devem mudar-se os sacos de perfusão a cada 24 horas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Helixate NexGen. O medicamento contém vestígios de proteínas de ratinho ou hamster e proteínas humanas como outros fatores VIII (ver secção 5.1).

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico standart para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII, é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, e que são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao fator VIII e a fatores genéticos entre outros, apresentando-se num grau mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de recorrência de inibidores (num título baixo) após mudança de um fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição e com antecedentes de desenvolvimento de inibidores. Contudo, é recomendado monitorizar todos os doentes para a ocorrência de inibidores após a mudança de medicamento.

Em geral, os doentes tratados com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente vigiados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas adequadas e de testes laboratoriais. Se não se atingirem os níveis plasmáticos esperados de atividade do fator VIII, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, devem efetuar-se análises para se testar a presença de inibidores do fator VIII. Em doentes com níveis elevados de inibidor, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz e devem considerar-se outras opções terapêuticas. O controlo destes doentes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

Perfusão contínua

Num estudo clínico acerca do uso de perfusão contínua em cirurgias, a heparina foi utilizada para prevenir tromboflebite no local de injeção, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Eventos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem eventos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular, nos casos em que há fatores de risco cardiovasculares, pode colocar os doentes, pelo menos, no mesmo risco de desenvolverem um enfarte do miocárdio como para os doentes não-hemofílicos. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados e monitorizados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

Documentação É fortemente recomenda-se que sempre que Helixate NexGen seja administrado a um doente, se registe o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do Helixate NexGen com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados em animais quaisquer estudos de reprodução com o Helixate NexGen.

Gravidez e amamentação

Em virtude da raridade da hemofilia A na mulher, não se dispõe de qualquer experiência sobre o uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo Helixate NexGen só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando a sua indicação for evidente.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados relativos à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Helixate NexGen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira) com produtos à base de fator VIII e estas podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em particular, as reações relacionadas com a pele podem ocorrer frequentemente, no entanto, a progressão para a anafilaxia grave (incluindo choque) é considerado grave.

Os doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII. Esta condição pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Neste caso, é recomendado que hospital especializado em hemofilia seja contactado.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras (< 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muitos raros / Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PUPs e MTPs)*		Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PTP em ensaios clínicos e estudos pós-comercialização)*		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração		Reação no local de perfusão		Reação febril relacionada com a perfusão (pirexia)	
Doenças do Sistema Imunitário		Reações de hipersensibilidade relacionadas com a pele (prurido, urticária e erupção cutânea)		Reações de Hipersensibilidade Sistémica (incluindo reação anafilática, náuseas, pressão sanguínea anormal e tonturas)	
Doenças do sistema nervoso					Disgeusia

PUPs = doentes previamente não tratados

PTPs = doentes previamente tratados

MTPs = doentes minimamente tratados

* ver secção abaixo

Descrição de reações adversas selecionadas

Desenvolvimento de inibidores

Foi comunicado o desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados e em doentes previamente tratados (PUPs/PTPs) (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos Helixate NexGen foi usado no tratamento de episódios hemorrágicos em 37 doentes previamente não tratados (PUP) e em 23 doentes pediátricos minimamente tratados (MTPs, definidos como tendo ≤ 4 dias de exposição) com FVIII:C residual < 2 IU/dl. Cinco dos 37 (14 %) PUP e 4 dos 23 (17 %) doentes MTP tratados com Helixate NexGen desenvolveram inibidores num intervalo de 20 dias de exposição. Globalmente, 9 em cada 60 (15 %) desenvolveram inibidores.

Perdeu-se o rasto a um doente no seguimento e um doente desenvolveu um inibidor com baixo título durante o seguimento após o estudo.

Num estudo observacional, a incidência do desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados com hemofilia A grave foi de 64/183 (37,7%) com Helixate NexGen (seguidos durante 75 dias de exposição).

Em estudos clínicos com 73 doentes previamente tratados (PTP, definidos como tendo mais de 100 dias de exposição) seguidos ao longo de quatro anos, não foram observados inibidores *de novo*.

Nos extensos estudos observacionais pós-registo com Helixate NexGen, envolvendo mais de 1000 doentes observou-se o seguinte: menos de 0,2% dos PTP desenvolveram inibidores *de novo*.

População pediátrica

É de se esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que em todos os grupos populacionais, exceto para a formação de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC B02B D02.

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/von Willebrand (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) constitui um método convencional de doseamento *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O aPTT apresenta-se prolongado em todos os hemofílicos. O grau e normalização de duração da aPTT observado após a administração do Helixate NexGen é semelhante ao conseguido com o fator VIII derivado do plasma.

Perfusão contínua

Foi demonstrado num estudo clínico realizado em doentes adultos com Hemofilia A submetidos a cirurgia major que o Helixate NexGen pode ser utilizado em perfusão contínua em cirurgias (pré-,

peri- e pós-operatório). Neste estudo foi utilizado heparina para prevenir tromboflebite no local da perfusão, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Hipersensibilidade

Durante os estudos, nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Contudo, em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas aos constituintes da formulação ex: quantidades residuais de proteínas de ratinho e hamster (ver secções 4.3 e 4.4).

Indução de Tolerância Imune (ITI)

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imune em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores anti-Fator VIII. Foi realizada uma revisão retrospectiva em 40 doentes, e 39 doentes foram incluídos num estudo clínico prospetivo iniciado pelo investigador. Os dados demonstraram que o Helixate NexGen tem sido utilizado na Indução da Tolerância Imune. Em doentes onde a tolerância imune foi alcançada as hemorragias podem ser prevenidas ou controladas novamente com Helixate NexGen, e os doentes podem continuar o tratamento profilático como terapêutica de manutenção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise de todas as recuperações registadas *in vivo* em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação média de 2% por UI/kg de peso corporal para o Helixate NexGen. Este resultado é semelhante aos valores relatados para o fator VIII derivado do plasma humano.

Distribuição e eliminação

Após a administração de Helixate NexGen, a redução do pico de atividade do fator VIII processou-se segundo um fator exponencial bifásico, com uma semivida terminal média de cerca de 15 horas. Esta é semelhante à do fator VIII derivado do plasma, que apresenta uma semivida terminal média de aproximadamente 13 horas. Parâmetros farmacocinéticos adicionais para o Helixate NexGen para injeção por bólus i.v são: tempo médio de residência [(TMR (0 - 48)] de cerca de 22 horas e uma depuração de cerca de 160 ml/h. A depuração média na linha basal para 14 doentes adultos sujeitos a cirurgias major com perfusão contínua é de 188 ml/h correspondendo a 3,0 ml/h/Kg (intervalo de 1,6-4,6 ml/h/Kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi possível demonstrar quaisquer efeitos tóxicos agudos ou subagudos do Helixate NexGen em animais de laboratório (ratinho, rato, coelho e cão), mesmo quando se administram doses múltiplas da dose clínica recomendada (em função do peso corporal).

Não foram realizados quaisquer estudos específicos com a administração repetida de octocog alfa, nomeadamente sobre a toxicidade na reprodução, toxicidade crónica e carcinogenicidade, devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas presentes em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico do Helixate NexGen uma vez que não foi detetado qualquer potencial mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo* para o produto predecessor do Helixate NexGen.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Glicina

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Histidina

Polissorbato 80

Sacarose

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Apenas podem ser usados os conjuntos de administração fornecidos pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humano recombinante às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

No entanto, durante os estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 30°C em sacos de PVC para perfusão contínua. Após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em estudos *in vitro*.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período limitado até 12 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injectáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Helixate NexGen contém:

- Um frasco para injetáveis com pó (de 10 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Um frasco para injetáveis com solvente (de 6 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta clorobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa de 5 ml descartável
 - 2 compressas com álcool para utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a preparação e administração de Helixate NexGen.

Helixate NexGen pó deve apenas ser reconstituído com o solvente fornecido (2,5 ml de água para preparações injetáveis) usando o dispositivo estéril de transferência com filtro fornecido, Mix2Vial. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Rodar suavemente o frasco para injetáveis até todo o pó se encontrar dissolvido. Após a reconstituição a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não usar Helixate NexGen se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é retirada usando o dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial para a seringa estéril descartável (ambos fornecidos). Helixate NexGen deve ser reconstituído e administrado com os componentes fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.

Para utilização única. Restos de solução não usada devem ser eliminados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Agosto de 2000

Data da última renovação: 06 de Agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 2000 UI Pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de fator VIII de coagulação humano recombinante (DCI: octocog alfa).

O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) a partir de células renais de hamster recém-nascido que contêm o gene humano do fator VIII.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Após reconstituição um ml de Helixate NexGen 2000 UI contém aproximadamente 400 UI (2000 UI / 5,0 ml) de fator VIII de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

A potência (UI) é determinada empregando o doseamento da coagulação em um estágio contra o Mega padrão da FDA que foi calibrado contra o padrão da OMS em unidades internacionais (UI). A atividade específica de Helixate NexGen é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Solvente: água para preparações injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução incolor, transparente.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não está indicada na doença de von Willebrand.

Este produto é indicado para adultos, adolescentes e crianças de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento à medida das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal. A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

I. UI necessárias = peso corporal (kg) × aumento desejado do fator VIII (% do normal) × 0,5

II. Aumento previsto do fator VIII (% do normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{Peso corporal (kg)}}$

A dose, frequência e duração da terapêutica de substituição devem ser determinadas individualmente, de acordo com as necessidades do doente (peso corporal, grau de perturbação da função hemostática, local e extensão da hemorragia, a presença de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O quadro seguinte apresenta um guia para os níveis sanguíneos mínimos de fator VIII. No caso das situações hemorrágicas indicadas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade estarem resolvidas
Hemorragias com risco de vida (tais como hemorragias intracranianas, hemorragias da garganta, hemorragias abdominais graves)	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
Cirurgia <i>Minor</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Major</i>	80 - 100 (pré e pós-operatória)	a) Por bólus intravenoso Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, prosseguir com o tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% (UI/dl). b) Por perfusão contínua Aumentar a atividade pré-cirurgia do fator VIII com uma administração inicial por bólus intravenoso seguida imediatamente por uma perfusão contínua (em UI/kg/h), ajustada de acordo com a depuração diária do doente e níveis pretendidos do fator VIII, durante pelo menos 7 dias.

Em cada caso individual a quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre adaptadas à efetividade clínica. Em algumas circunstâncias poderão ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial no caso da dose inicial.

Durante o curso do tratamento recomenda-se a determinação dos níveis de fator VIII por forma a servir de guia à dose a ser administrada e à frequência e administração das injeções. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas major é indispensável a monitorização precisa do tratamento de substituição através de uma análise de coagulação (atividade de fator VIII plasmática). Doentes individuais podem variar na sua resposta ao fator VIII, demonstrando diferentes semividas e recuperações.

Perfusão contínua

Para o cálculo da taxa de perfusão inicial, a depuração pode ser obtida por realização da curva de decaimento pré-cirurgia, ou utilizando no início os valores médios da população (3,0-3,5 ml/h/kg) e depois ajustar de acordo.

Taxa de perfusão (em UI/kg/h) = Depuração (em ml/h/kg) × nível de fator VIII pretendido (em UI/ml).

A estabilidade da perfusão contínua foi demonstrada na prática clínica e *in vitro* utilizando bombas de perfusão para ambulatório com reservatório em PVC. O Helixate NexGen contém um baixo nível de polissorbato 80 como excipiente, o qual é conhecido por aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir de materiais de cloreto de polivinilo (PVC). Este facto deve ser considerado para uma administração por perfusão contínua.

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias.

Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Helixate NexGen em crianças de todas as idades foram estabelecidas. Foram obtidos dados a partir de estudos clínicos de 61 crianças com idade inferior a 6 anos e de estudos não intervencionais em crianças de todas as idades.

Doentes com inibidores

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, deve efetuar-se um doseamento para determinar se estão presentes inibidores de fator VIII. Se estiverem presentes inibidores em níveis inferiores a 10 Unidades Bethesda (UB) por ml a administração adicional de fator VIII recombinante de coagulação poderá neutralizar o inibidor e permitir a continuação de um tratamento clinicamente efetivo com Helixate NexGen. Contudo, na presença de inibidores, as doses requeridas são variáveis e devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e com a monitorização da atividade de fator VIII. Nos doentes com títulos de inibidores acima de 10 UB ou com resposta anamnésica elevada deve considerar-se a utilização de complexo concentrado (ativado) de protrombina (CCP) ou de fator VII recombinante ativado (rFVIIa). Estes tratamentos devem ser realizados sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

Helixate NexGen deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Perfusão contínua

Helixate NexGen pode ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão deve ser calculada com base na depuração e no nível de fator VIII pretendido.

Exemplo: para um doente com 75 Kg de peso corporal (pc) e com uma depuração de 3 ml/h/Kg, a taxa de perfusão inicial para atingir um nível de 100% de fator VIII deverá ser 3 UI/h/Kg. Para calcular ml/hora, multiplicar a taxa de perfusão em UI/h/Kg por Kg pc/concentração da solução (UI/ml).

Exemplo para cálculo da taxa de perfusão para perfusão contínua após uma injeção inicial por bólus

	Nível de FVIII plasmático pretendido	Taxa de perfusão UI/h/Kg	Taxa de perfusão para um doente com 75 Kg ml/h		
Depuração: 3 ml/h/Kg			Concentração da solução de rFVIII		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Poderão ser requeridas taxas de perfusão mais elevadas em condições com depuração acelerada durante grandes hemorragias ou dano tecidual extenso durante intervenções cirúrgicas.

Após as 24 horas iniciais da perfusão contínua, a depuração deve ser recalculada diariamente usando a equação do estado estacionário com o nível de FVIII medido e a velocidade de perfusão empregando a seguinte equação:

depuração = taxa de perfusão/nível de FVIII atual.

Durante a perfusão contínua, devem mudar-se os sacos de perfusão a cada 24 horas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Helixate NexGen. O medicamento contém vestígios de proteínas de ratinho ou hamster e proteínas humanas como outros fatores VIII (ver secção 5.1).

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico standart para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII, é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, e que são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao fator VIII e a fatores genéticos entre outros, apresentando-se num grau mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de recorrência de inibidores (num título baixo) após mudança de um fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição e com antecedentes de desenvolvimento de inibidores. Contudo, é recomendado monitorizar todos os doentes para a ocorrência de inibidores após a mudança de medicamento.

Em geral, os doentes tratados com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente vigiados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas adequadas e de testes laboratoriais. Se não se atingirem os níveis plasmáticos esperados de atividade do fator VIII, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, devem efetuar-se análises para se testar a presença de inibidores do fator VIII. Em doentes com níveis elevados de inibidor, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz e devem considerar-se outras opções terapêuticas. O controlo destes doentes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

Perfusão contínua

Num estudo clínico acerca do uso de perfusão contínua em cirurgias, a heparina foi utilizada para prevenir tromboflebite no local de injeção, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Eventos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem eventos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular, nos casos em que há fatores de risco cardiovasculares, pode colocar os doentes, pelo menos, no mesmo risco de desenvolverem um enfarte do miocárdio como para os doentes não-hemofílicos. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados e monitorizados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

Documentação É fortemente recomenda-se que sempre que Helixate NexGen seja administrado a um doente, se registe o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do Helixate NexGen com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados em animais quaisquer estudos de reprodução com o Helixate NexGen.

Gravidez e amamentação

Em virtude da raridade da hemofilia A na mulher, não se dispõe de qualquer experiência sobre o uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo Helixate NexGen só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando a sua indicação for evidente.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados relativos à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Helixate NexGen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira) com produtos à base de fator VIII e estas podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em particular, as reações relacionadas com a pele podem ocorrer frequentemente, no entanto, a progressão para a anafilaxia grave (incluindo choque) é considerado grave.

Os doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII. Esta condição pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Neste caso, é recomendado que hospital especializado em hemofilia seja contactado.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras (< 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muitos raros / Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PUPs e MTPs)*		Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PTP em ensaios clínicos e estudos pós-comercialização)*		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração		Reação no local de perfusão		Reação febril relacionada com a perfusão (pirexia)	
Doenças do Sistema Imunitário		Reações de hipersensibilidade relacionadas com a pele (prurido, urticária e erupção cutânea)		Reações de Hipersensibilidade Sistémica (incluindo reação anafilática, náuseas, pressão sanguínea anormal e tonturas)	
Doenças do sistema nervoso					Disgeusia

PUPs = doentes previamente não tratados

PTPs = doentes previamente tratados

MTPs = doentes minimamente tratados

* ver secção abaixo

Descrição de reações adversas seleccionadas

Desenvolvimento de inibidores

Foi comunicado o desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados e em doentes previamente tratados (PUPs/PTPs) (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos Helixate NexGen foi usado no tratamento de episódios hemorrágicos em 37 doentes previamente não tratados (PUP) e em 23 doentes pediátricos minimamente tratados (MTPs, definidos como tendo ≤ 4 dias de exposição) com FVIII:C residual < 2 IU/dl. Cinco dos 37 (14 %) PUP e 4 dos 23 (17 %) doentes MTP tratados com Helixate NexGen desenvolveram inibidores num intervalo de 20 dias de exposição. Globalmente, 9 em cada 60 (15 %) desenvolveram inibidores.

Perdeu-se o rasto a um doente no seguimento e um doente desenvolveu um inibidor com baixo título durante o seguimento após o estudo.

Num estudo observacional, a incidência do desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados com hemofilia A grave foi de 64/183 (37,7%) com Helixate NexGen (seguidos durante 75 dias de exposição).

Em estudos clínicos com 73 doentes previamente tratados (PTP, definidos como tendo mais de 100 dias de exposição) seguidos ao longo de quatro anos, não foram observados inibidores *de novo*.

Nos extensos estudos observacionais pós-registo com Helixate NexGen, envolvendo mais de 1000 doentes observou-se o seguinte: menos de 0,2% dos PTP desenvolveram inibidores *de novo*.

População pediátrica

É de se esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que em todos os grupos populacionais, exceto para a formação de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC B02B D02.

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/von Willebrand (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) constitui um método convencional de doseamento *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O aPTT apresenta-se prolongado em todos os hemofílicos. O grau e normalização de duração da aPTT observado após a administração do Helixate NexGen é semelhante ao conseguido com o fator VIII derivado do plasma.

Perfusão contínua

Foi demonstrado num estudo clínico realizado em doentes adultos com Hemofilia A submetidos a cirurgia major que o Helixate NexGen pode ser utilizado em perfusão contínua em cirurgias (pré-,

peri- e pós-operatório). Neste estudo foi utilizado heparina para prevenir tromboflebite no local da perfusão, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Hipersensibilidade

Durante os estudos, nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Contudo, em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas aos constituintes da formulação ex: quantidades residuais de proteínas de ratinho e hamster (ver secções 4.3 e 4.4).

Indução de Tolerância Imune (ITI)

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imune em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores anti-Fator VIII. Foi realizada uma revisão retrospectiva em 40 doentes, e 39 doentes foram incluídos num estudo clínico prospetivo iniciado pelo investigador. Os dados demonstraram que o Helixate NexGen tem sido utilizado na Indução da Tolerância Imune. Em doentes onde a tolerância imune foi alcançada as hemorragias podem ser prevenidas ou controladas novamente com Helixate NexGen, e os doentes podem continuar o tratamento profilático como terapêutica de manutenção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise de todas as recuperações registadas *in vivo* em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação média de 2% por UI/kg de peso corporal para o Helixate NexGen. Este resultado é semelhante aos valores relatados para o fator VIII derivado do plasma humano.

Distribuição e eliminação

Após a administração de Helixate NexGen, a redução do pico de atividade do fator VIII processou-se segundo um fator exponencial bifásico, com uma semivida terminal média de cerca de 15 horas. Esta é semelhante à do fator VIII derivado do plasma, que apresenta uma semivida terminal média de aproximadamente 13 horas. Parâmetros farmacocinéticos adicionais para o Helixate NexGen para injeção por bólus i.v são: tempo médio de residência [(TMR (0 - 48)] de cerca de 22 horas e uma depuração de cerca de 160 ml/h. A depuração média na linha basal para 14 doentes adultos sujeitos a cirurgias major com perfusão contínua é de 188 ml/h correspondendo a 3,0 ml/h/Kg (intervalo de 1,6-4,6 ml/h/Kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi possível demonstrar quaisquer efeitos tóxicos agudos ou subagudos do Helixate NexGen em animais de laboratório (ratinho, rato, coelho e cão), mesmo quando se administram doses múltiplas da dose clínica recomendada (em função do peso corporal).

Não foram realizados quaisquer estudos específicos com a administração repetida de octocog alfa, nomeadamente sobre a toxicidade na reprodução, toxicidade crónica e carcinogenicidade, devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas presentes em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico do Helixate NexGen uma vez que não foi detetado qualquer potencial mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo* para o produto predecessor do Helixate NexGen.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Glicina

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Histidina

Polissorbato 80

Sacarose

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Apenas podem ser usados os conjuntos de administração fornecidos pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humano recombinante às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

No entanto, durante os estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 30°C em sacos de PVC para perfusão contínua. Após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em estudos *in vitro*.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período limitado até 12 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injectáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Helixate NexGen contém:

- Um frasco para injetáveis com pó (de 10 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Um frasco para injetáveis com solvente (de 6 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta clorobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa de 5 ml descartável
 - 2 compressas com álcool para utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a preparação e administração de Helixate NexGen.

Helixate NexGen pó deve apenas ser reconstituído com o solvente fornecido (5,0 ml de água para preparações injetáveis) usando o dispositivo estéril de transferência com filtro fornecido, Mix2Vial. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Rodar suavemente o frasco para injetáveis até todo o pó se encontrar dissolvido. Após a reconstituição a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não usar Helixate NexGen se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é retirada usando o dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial para a seringa estéril descartável (ambos fornecidos). Helixate NexGen deve ser reconstituído e administrado com os componentes fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.

Para utilização única. Restos de solução não usada devem ser eliminados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Agosto de 2000

Data da última renovação: 06 de Agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Helixate NexGen 3000 UI Pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de fator VIII de coagulação humano recombinante (DCI: octocog alfa).

O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) a partir de células renais de hamster recém-nascido que contêm o gene humano do fator VIII.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Após reconstituição um ml de Helixate NexGen 3000 UI contém aproximadamente 600 UI (3000 UI / 5,0 ml) de fator VIII de coagulação humano (DCI: octocog alfa).

A potência (UI) é determinada empregando o doseamento da coagulação em um estágio contra o Mega padrão da FDA que foi calibrado contra o padrão da OMS em unidades internacionais (UI). A atividade específica de Helixate NexGen é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Solvente: água para preparações injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada.

Solvente: água para preparações injetáveis, solução incolor, transparente.

O medicamento reconstituído apresenta-se como uma solução incolor e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não está indicada na doença de von Willebrand.

Este produto é indicado para adultos, adolescentes e crianças de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Posologia

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou em unidades internacionais (relativamente a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento à medida das necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal. A dose necessária é determinada empregando as seguintes fórmulas:

I. UI necessárias = peso corporal (kg) × aumento desejado do fator VIII (% do normal) × 0,5

II. Aumento previsto do fator VIII (% do normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{Peso corporal (kg)}}$

A dose, frequência e duração da terapêutica de substituição devem ser determinadas individualmente, de acordo com as necessidades do doente (peso corporal, grau de perturbação da função hemostática, local e extensão da hemorragia, a presença de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O quadro seguinte apresenta um guia para os níveis sanguíneos mínimos de fator VIII. No caso das situações hemorrágicas indicadas, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível indicado (em % do normal) no decurso do período correspondente:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a perfusão cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade estarem resolvidas
Hemorragias com risco de vida (tais como hemorragias intracranianas, hemorragias da garganta, hemorragias abdominais graves)	60 - 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
Cirurgia <i>Minor</i> incluindo extração dentária	30 - 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<i>Major</i>	80 - 100 (pré e pós-operatória)	a) Por bólus intravenoso Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, prosseguir com o tratamento durante pelo menos outros 7 dias para manter a atividade do fator VIII nos 30% a 60% (UI/dl). b) Por perfusão contínua Aumentar a atividade pré-cirurgia do fator VIII com uma administração inicial por bólus intravenoso seguida imediatamente por uma perfusão contínua (em UI/kg/h), ajustada de acordo com a depuração diária do doente e níveis pretendidos do fator VIII, durante pelo menos 7 dias.

Em cada caso individual a quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre adaptadas à efetividade clínica. Em algumas circunstâncias poderão ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial no caso da dose inicial.

Durante o curso do tratamento recomenda-se a determinação dos níveis de fator VIII por forma a servir de guia à dose a ser administrada e à frequência e administração das injeções. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas major é indispensável a monitorização precisa do tratamento de substituição através de uma análise de coagulação (atividade de fator VIII plasmática). Doentes individuais podem variar na sua resposta ao fator VIII, demonstrando diferentes semividas e recuperações.

Perfusão contínua

Para o cálculo da taxa de perfusão inicial, a depuração pode ser obtida por realização da curva de decaimento pré-cirurgia, ou utilizando no início os valores médios da população (3,0-3,5 ml/h/kg) e depois ajustar de acordo.

Taxa de perfusão (em UI/kg/h) = Depuração (em ml/h/kg) × nível de fator VIII pretendido (em UI/ml).

A estabilidade da perfusão contínua foi demonstrada na prática clínica e *in vitro* utilizando bombas de perfusão para ambulatório com reservatório em PVC. O Helixate NexGen contém um baixo nível de polissorbato 80 como excipiente, o qual é conhecido por aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir de materiais de cloreto de polivinilo (PVC). Este facto deve ser considerado para uma administração por perfusão contínua.

Profilaxia

Para a profilaxia prolongada contra hemorragias em doentes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de Helixate NexGen por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias.

Em alguns casos, especialmente em doentes jovens podem ser necessários intervalos menores ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Helixate NexGen em crianças de todas as idades foram estabelecidas. Foram obtidos dados a partir de estudos clínicos de 61 crianças com idade inferior a 6 anos e de estudos não intervencionais em crianças de todas as idades.

Doentes com inibidores

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem atingidos, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, deve efetuar-se um doseamento para determinar se estão presentes inibidores de fator VIII. Se estiverem presentes inibidores em níveis inferiores a 10 Unidades Bethesda (UB) por ml a administração adicional de fator VIII recombinante de coagulação poderá neutralizar o inibidor e permitir a continuação de um tratamento clinicamente efetivo com Helixate NexGen. Contudo, na presença de inibidores, as doses requeridas são variáveis e devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e com a monitorização da atividade de fator VIII. Nos doentes com títulos de inibidores acima de 10 UB ou com resposta anamnésica elevada deve considerar-se a utilização de complexo concentrado (ativado) de protrombina (CCP) ou de fator VII recombinante ativado (rFVIIa). Estes tratamentos devem ser realizados sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

Helixate NexGen deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de injeção: 2 ml/min.).

Perfusão contínua

Helixate NexGen pode ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão deve ser calculada com base na depuração e no nível de fator VIII pretendido.

Exemplo: para um doente com 75 Kg de peso corporal (pc) e com uma depuração de 3 ml/h/Kg, a taxa de perfusão inicial para atingir um nível de 100% de fator VIII deverá ser 3 UI/h/Kg. Para calcular ml/hora, multiplicar a taxa de perfusão em UI/h/Kg por Kg pc/concentração da solução (UI/ml).

Exemplo para cálculo da taxa de perfusão para perfusão contínua após uma injeção inicial por bólus

	Nível de FVIII plasmático pretendido	Taxa de perfusão UI/h/Kg	Taxa de perfusão para um doente com 75 Kg ml/h		
Depuração: 3 ml/h/Kg			Concentração da solução de rFVIII		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Poderão ser requeridas taxas de perfusão mais elevadas em condições com depuração acelerada durante grandes hemorragias ou dano tecidual extenso durante intervenções cirúrgicas.

Após as 24 horas iniciais da perfusão contínua, a depuração deve ser recalculada diariamente usando a equação do estado estacionário com o nível de FVIII medido e a velocidade de perfusão empregando a seguinte equação:

depuração = taxa de perfusão/nível de FVIII atual.

Durante a perfusão contínua, devem mudar-se os sacos de perfusão a cada 24 horas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de reações alérgicas às proteínas de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com Helixate NexGen. O medicamento contém vestígios de proteínas de ratinho ou hamster e proteínas humanas como outros fatores VIII (ver secção 5.1).

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuarem imediatamente a utilização do medicamento e a contactarem o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, náuseas, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico standart para o efeito.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII, é uma complicação conhecida do tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são usualmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, e que são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado à exposição ao fator VIII e a fatores genéticos entre outros, apresentando-se num grau mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de recorrência de inibidores (num título baixo) após mudança de um fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição e com antecedentes de desenvolvimento de inibidores. Contudo, é recomendado monitorizar todos os doentes para a ocorrência de inibidores após a mudança de medicamento.

Em geral, os doentes tratados com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente vigiados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas adequadas e de testes laboratoriais. Se não se atingirem os níveis plasmáticos esperados de atividade do fator VIII, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, devem efetuar-se análises para se testar a presença de inibidores do fator VIII. Em doentes com níveis elevados de inibidor, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz e devem considerar-se outras opções terapêuticas. O controlo destes doentes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

Perfusão contínua

Num estudo clínico acerca do uso de perfusão contínua em cirurgias, a heparina foi utilizada para prevenir tromboflebite no local de injeção, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Eventos cardiovasculares

Os doentes hemofílicos com fatores de risco cardiovasculares podem apresentar o mesmo risco de desenvolverem eventos cardiovasculares como os doentes não hemofílicos quando a coagulação normalizou por tratamento com fator VIII. O aumento dos níveis de Fator VIII após a administração do medicamento, em particular, nos casos em que há fatores de risco cardiovasculares, pode colocar os doentes, pelo menos, no mesmo risco de desenvolverem um enfarte do miocárdio como para os doentes não-hemofílicos. Consequentemente, os doentes devem ser avaliados e monitorizados para os fatores de risco cardiovasculares.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

Documentação É fortemente recomenda-se que sempre que Helixate NexGen seja administrado a um doente, se registe o nome e número do lote do produto, de modo a manter-se a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do Helixate NexGen com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados em animais quaisquer estudos de reprodução com o Helixate NexGen.

Gravidez e amamentação

Em virtude da raridade da hemofilia A na mulher, não se dispõe de qualquer experiência sobre o uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo Helixate NexGen só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando a sua indicação for evidente.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados relativos à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Helixate NexGen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira) com produtos à base de fator VIII e estas podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em particular, as reações relacionadas com a pele podem ocorrer frequentemente, no entanto, a progressão para a anafilaxia grave (incluindo choque) é considerado grave.

Os doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII. Esta condição pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Neste caso, é recomendado que hospital especializado em hemofilia seja contactado.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras (< 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muitos raros / Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PUPs e MTPs)*		Formação do Inibidor do FVIII (notificado em PTP em ensaios clínicos e estudos pós-comercialização)*		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração		Reação no local de perfusão		Reação febril relacionada com a perfusão (pirexia)	
Doenças do Sistema Imunitário		Reações de hipersensibilidade relacionadas com a pele (prurido, urticária e erupção cutânea)		Reações de Hipersensibilidade Sistémica (incluindo reação anafilática, náuseas, pressão sanguínea anormal e tonturas)	
Doenças do sistema nervoso					Disgeusia

PUPs = doentes previamente não tratados

PTPs = doentes previamente tratados

MTPs = doentes minimamente tratados

* ver secção abaixo

Descrição de reações adversas seleccionadas

Desenvolvimento de inibidores

Foi comunicado o desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados e em doentes previamente tratados (PUPs/PTPs) (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos Helixate NexGen foi usado no tratamento de episódios hemorrágicos em 37 doentes previamente não tratados (PUP) e em 23 doentes pediátricos minimamente tratados (MTPs, definidos como tendo ≤ 4 dias de exposição) com FVIII:C residual < 2 IU/dl. Cinco dos 37 (14 %) PUP e 4 dos 23 (17 %) doentes MTP tratados com Helixate NexGen desenvolveram inibidores num intervalo de 20 dias de exposição. Globalmente, 9 em cada 60 (15 %) desenvolveram inibidores.

Perdeu-se o rasto a um doente no seguimento e um doente desenvolveu um inibidor com baixo título durante o seguimento após o estudo.

Num estudo observacional, a incidência do desenvolvimento de inibidores em doentes previamente não tratados com hemofilia A grave foi de 64/183 (37,7%) com Helixate NexGen (seguidos durante 75 dias de exposição).

Em estudos clínicos com 73 doentes previamente tratados (PTP, definidos como tendo mais de 100 dias de exposição) seguidos ao longo de quatro anos, não foram observados inibidores *de novo*.

Nos extensos estudos observacionais pós-registo com Helixate NexGen, envolvendo mais de 1000 doentes observou-se o seguinte: menos de 0,2% dos PTP desenvolveram inibidores *de novo*.

População pediátrica

É de se esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que em todos os grupos populacionais, exceto para a formação de inibidores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII de coagulação sanguínea, código ATC B02B D02.

Mecanismo de ação

O complexo fator VIII/von Willebrand (vWF) consiste em duas moléculas (fator VIII e vWF) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao vWF da circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se. A hemofilia A é uma doença hereditária, da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) constitui um método convencional de doseamento *in vitro* para a avaliação da atividade biológica do fator VIII. O aPTT apresenta-se prolongado em todos os hemofílicos. O grau e normalização de duração da aPTT observado após a administração do Helixate NexGen é semelhante ao conseguido com o fator VIII derivado do plasma.

Perfusão contínua

Foi demonstrado num estudo clínico realizado em doentes adultos com Hemofilia A submetidos a cirurgia major que o Helixate NexGen pode ser utilizado em perfusão contínua em cirurgias (pré-,

peri- e pós-operatório). Neste estudo foi utilizado heparina para prevenir tromboflebite no local da perfusão, tal como em qualquer outra perfusão contínua de longo termo.

Hipersensibilidade

Durante os estudos, nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Contudo, em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas aos constituintes da formulação ex: quantidades residuais de proteínas de ratinho e hamster (ver secções 4.3 e 4.4).

Indução de Tolerância Imune (ITI)

Foram obtidos dados de Indução de Tolerância Imune em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores anti-Fator VIII. Foi realizada uma revisão retrospectiva em 40 doentes, e 39 doentes foram incluídos num estudo clínico prospetivo iniciado pelo investigador. Os dados demonstraram que o Helixate NexGen tem sido utilizado na Indução da Tolerância Imune. Em doentes onde a tolerância imune foi alcançada as hemorragias podem ser prevenidas ou controladas novamente com Helixate NexGen, e os doentes podem continuar o tratamento profilático como terapêutica de manutenção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise de todas as recuperações registadas *in vivo* em doentes previamente tratados demonstrou uma elevação média de 2% por UI/kg de peso corporal para o Helixate NexGen. Este resultado é semelhante aos valores relatados para o fator VIII derivado do plasma humano.

Distribuição e eliminação

Após a administração de Helixate NexGen, a redução do pico de atividade do fator VIII processou-se segundo um fator exponencial bifásico, com uma semivida terminal média de cerca de 15 horas. Esta é semelhante à do fator VIII derivado do plasma, que apresenta uma semivida terminal média de aproximadamente 13 horas. Parâmetros farmacocinéticos adicionais para o Helixate NexGen para injeção por bólus i.v são: tempo médio de residência [(TMR (0 - 48))] de cerca de 22 horas e uma depuração de cerca de 160 ml/h. A depuração média na linha basal para 14 doentes adultos sujeitos a cirurgias major com perfusão contínua é de 188 ml/h correspondendo a 3,0 ml/h/Kg (intervalo de 1,6-4,6 ml/h/Kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi possível demonstrar quaisquer efeitos tóxicos agudos ou subagudos do Helixate NexGen em animais de laboratório (ratinho, rato, coelho e cão), mesmo quando se administram doses múltiplas da dose clínica recomendada (em função do peso corporal).

Não foram realizados quaisquer estudos específicos com a administração repetida de octocog alfa, nomeadamente sobre a toxicidade na reprodução, toxicidade crónica e carcinogenicidade, devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas presentes em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico do Helixate NexGen uma vez que não foi detetado qualquer potencial mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo* para o produto predecessor do Helixate NexGen.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Glicina

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Histidina

Polissorbato 80

Sacarose

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Apenas podem ser usados os conjuntos de administração fornecidos pois pode ocorrer falha do tratamento como consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humano recombinante às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

No entanto, durante os estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 30°C em sacos de PVC para perfusão contínua. Após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em estudos *in vitro*.

Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade global de 30 meses, quando mantido dentro da embalagem exterior o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período limitado até 12 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim deste período de 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injectáveis do produto, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Cada embalagem de Helixate NexGen contém:

- Um frasco para injetáveis com pó (de 10 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta halogenobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Um frasco para injetáveis com solvente (de 6 ml de vidro transparente tipo 1 com rolha de borracha cinzenta clorobutílica sem látex e cápsula de alumínio).
- Uma embalagem adicional com:
 - 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
 - 1 dispositivo de venopunctura
 - 1 seringa de 5 ml descartável
 - 2 compressas com álcool para utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a preparação e administração de Helixate NexGen.

Helixate NexGen pó deve apenas ser reconstituído com o solvente fornecido (5,0 ml de água para preparações injetáveis) usando o dispositivo estéril de transferência com filtro fornecido, Mix2Vial. Para a perfusão, o medicamento deve ser preparado em condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize esse componente.

Rodar suavemente o frasco para injetáveis até todo o pó se encontrar dissolvido. Após a reconstituição a solução é transparente. Os medicamentos para utilização parentérica devem ser inspecionados visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da sua administração. Não usar Helixate NexGen se observar turvação ou partículas visíveis.

Após a reconstituição, a solução é retirada usando o dispositivo de transferência com filtro Mix2Vial para a seringa estéril descartável (ambos fornecidos). Helixate NexGen deve ser reconstituído e administrado com os componentes fornecidos em cada embalagem.

O medicamento reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.

Para utilização única. Restos de solução não usada devem ser eliminados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Agosto de 2000

Data da última renovação: 06 de Agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 250 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 250 UI de octocog alfa (100 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

EXP (se armazenado à temperatura ambiente, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25°C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Restos de solução não usada devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Helixate NexGen 250

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Helixate NexGen 250 UI pó para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI de octocog alfa (100 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS COM 2,5 ML DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição de Helixate NexGen, consultar o folheto informativo. Utilizar o conteúdo na totalidade.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 500 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 500 UI de octocog alfa (200 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

EXP (se armazenado à temperatura ambiente, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25°C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Restos de solução não usada devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/002

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Helixate NexGen 500

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Helixate NexGen 500 UI pó para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI de octocog alfa (200 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS COM 2,5 ML DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição de Helixate NexGen, consultar o folheto informativo. Utilizar o conteúdo na totalidade.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

EXP (se armazenado à temperatura ambiente, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25°C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Restos de solução não usada devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/003

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Helixate NexGen 1000

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Helixate NexGen 1000 UI pó para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS COM 2,5 ML DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição de Helixate NexGen, consultar o folheto informativo. Utilizar o conteúdo na totalidade.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 2000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis com 5,0 ml de água para preparações injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

EXP (se armazenado à temperatura ambiente, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25°C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Restos de solução não usada devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/004

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Helixate NexGen 2000

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Helixate NexGen 2000 UI pó para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2000 UI de octocog alfa (400 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS COM 5,0 ML DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição de Helixate NexGen, consultar o folheto informativo. Utilizar o conteúdo na totalidade.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5,0 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Helixate NexGen 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 3000 UI de octocog alfa (600 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis com 5,0 ml de água para preparações injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

EXP (se armazenado à temperatura ambiente, tem validade até ao fim de 12 meses):

Não usar depois desta data.

Pode ser conservado a temperaturas até 25°C durante um período até 12 meses dentro do prazo de validade indicado no rótulo. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem Após reconstituição o produto tem de ser utilizado num período de 3 horas. Após a reconstituição não refrigerar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Restos de solução não usada devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/144/005

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Helixate NexGen 3000

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Helixate NexGen 3000 UI pó para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3000 UI de octocog alfa (600 UI/ml após reconstituição).

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS COM 5,0 ML DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição de Helixate NexGen, consultar o folheto informativo. Utilizar o conteúdo na totalidade.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5,0 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Helixate NexGen 250 UI pó e solvente para solução injetável Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Helixate NexGen 250 UI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 250 UI
3. Como utilizar Helixate NexGen 250 UI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Helixate NexGen 250 UI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Helixate NexGen 250 UI e para que é utilizado

Helixate NexGen 250 UI contém a substância ativa fator VIII de coagulação humano recombinante (octocog alfa).

O Helixate NexGen é usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não deve ser usada na doença de von Willebrand.

O frasco para injetáveis contém um pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada, assim como água para injetáveis, que deve ser usada para reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis.

O frasco com pó contém 250 UI (Unidades Internacionais) de octocog alfa. Após reconstituição com a água para injetáveis, cada frasco contém 100 UI/ml de octocog alfa.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 250 UI

Não utilize Helixate NexGen 250 UI

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 e no final da secção 2).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Se não estiver seguro quanto a este facto pergunte ao seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Helixate NexGen 250 UI.

Tome especial cuidado com Helixate NexGen 250 UI

- se sentir um aperto no peito, tonturas, sensação de mal estar ou desmaio ou tonturas em pé, poderá estar a desenvolver uma reação alérgica grave e súbita (denominada reação anafilática)

a este medicamento. Nesta situação **pare imediatamente a administração do produto** e consulte um médico.

- o seu médico poderá querer efetuar análises para garantir que a dose deste medicamento que está a usar fornece os níveis adequados de fator VIII.
- se as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais deste medicamento, consulte imediatamente o seu médico. Poderá ter desenvolvido inibidores contra o fator VIII e o seu médico poderá querer realizar análises para confirmar este facto. Os inibidores do fator VIII são anticorpos que existem no sangue e que bloqueiam o fator VIII que utiliza e o tornam menos eficaz na prevenção e controle das hemorragias.
- se desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII e se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- se lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca, informe o seu médico ou farmacêutico.
- se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Helixate NexGen, o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose).

Outros medicamentos e Helixate NexGen

Não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade Não existe experiência relativamente à fertilidade e ao uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo, se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de usar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Helixate NexGen 250 UI contém sódio

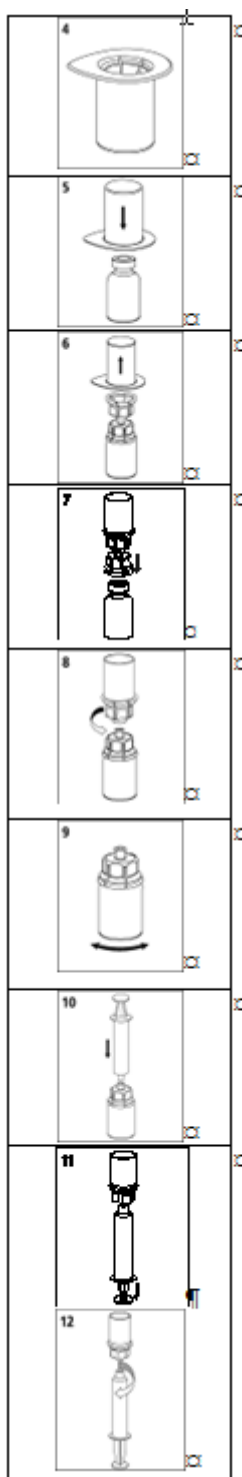
Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Helixate NexGen 250 UI

- Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Este medicamento destina-se apenas a utilização por via intravenosa e deve ser administrado no período de 3 horas após a reconstituição.
- Deve usar asséticas (ou seja em condições de perfeita higiene e sem germes). Use apenas os dispositivos médicos para reconstituição e administração fornecidos em cada embalagem deste medicamento. Se a embalagem estiver aberta ou danificada, não utilize este dispositivo médico. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

- Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.
- Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico e use as instruções abaixo indicadas como guia:

Reconstituição e administração



1. Lave cuidadosamente as suas mãos, utilizando água morna e sabão.
2. Antes da abertura aqueça com as mãos o frasco para injetáveis e a seringa com o solvente, até os sentir tão quentes como as suas mãos. O material não deve ser aquecido mais que a temperatura corporal (sem exceder 37°C).
3. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do produto e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução asséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.
4. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. **Não** retire o Mix2Vial da embalagem blister!
5. Coloque o frasco para injetáveis do solvente numa superfície plana e limpa, segurando-o com firmeza. Pegue no Mix2Vial ainda na embalagem blister e empurre **directamente para baixo** a extremidade do espigão do adaptador azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.
6. Retire cuidadosamente a embalagem blister que contém o sistema Mix2Vial segurando pela aba, e puxando para cima na **vertical**. Certifique-se que apenas retira a embalagem blister e não o sistema Mix2Vial.
7. Coloque o frasco para injetáveis do produto numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o espigão do adaptador transparente **directamente para baixo** através da rolha do frasco para injetáveis do produto. O solvente irá automaticamente fluir para o frasco para injetáveis do produto.
8. Com uma mão segure a parte do produto do Mix2Vial e com a outra mão segure a parte do solvente e desenrosque cuidadosamente o conjunto nas duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul Mix2Vial acoplado.
9. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até a substância estar totalmente dissolvida. Não agitar. Inspeccione visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Puxe ar para uma seringa estéril vazia. Enquanto o frasco para injetáveis do produto está na vertical, coloque a seringa na zona de conexão Luer Lock do sistema Mix2Vial. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.
11. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
12. Após a solução ter sido transferida para a seringa, mantenha firme o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente Mix2Vial da seringa. Segure na seringa virada para cima e empurre o êmbolo até que deixe de existir ar na seringa.
13. Aplique um torniquete.
14. Escolha o ponto da injeção e prepare-o com uma compressa antiséptica.

15. Puncione a veia e segure o dispositivo de venopunctura com um adesivo.
16. Permita que o fluxo de sangue flua para a extremidade aberta do sistema de venopunctura e, em seguida, encaixe a seringa contendo a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.
17. Retire o torniquete.
18. Injete a solução por via intravenosa durante um período de vários minutos, tendo atenção à posição da agulha. A velocidade de administração deve basear-se no conforto do doente, mas não deve ser mais rápida que 2 ml/min (velocidade máxima de injeção).
19. Se necessitar de administrar uma nova dose utilize uma seringa nova, ligando-a à agulha filtrante e enchendo-a de modo idêntico ao anteriormente descrito.
20. Se não for necessário administrar outra dose, remova o dispositivo de venopunctura e a seringa, segurando firmemente uma compressa sobre o local da injeção, durante aproximadamente 2 minutos, e mantendo o braço do doente esticado. Por último, aplique um penso na ferida, mantendo uma ligeira pressão.

Tratamento de hemorragias

Quanto Helixate NexGen 250 UI usar e a frequência com que o deve utilizar depende de muitos fatores tais como o seu peso, a gravidade da hemofilia, o local e a gravidade da hemorragia, a quantidade de inibidores que possa ter presentes, e o nível de fator VIII exigido.

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve usar para obter o nível necessário de atividade de fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá sempre adaptar a quantidade deste medicamento a administrar e a frequência da administração de acordo com a efetividade clínica no seu caso.

Ele/ela devem ajustar sempre a quantidade de Helixate NexGen a ser administrado e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Em certas circunstâncias podem ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial para a dose inicial.

Prevenção de hemorragias

Se está a usar Helixate NexGen para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, dados cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaios laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas major deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento substitutivo através da análise da coagulação.

Se a hemorragia não for controlada

Caso os níveis de fator VIII no seu plasma não alcancem os níveis esperados, ou no caso de as hemorragias não serem controladas após uma dose aparentemente adequada, poderá ter desenvolvido inibidores de fator VIII. Isto deverá ser verificado por um médico experiente.

Se tem a impressão de que o efeito deste medicamento é muito intenso ou muito fraco, fale com o seu médico.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico de que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose deste medicamento superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou um concentrado de complexo de protrombrina (ativado).

Estes tratamentos devem ser receitados por médicos com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações.

Não aumente a dose de medicamento que utiliza para controlar as hemorragias sem consultar o seu médico.

Velocidade de administração

Este medicamento deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade da administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de perfusão: 2 ml/min).

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento substitutivo com Helixate NexGen é para toda a vida.

Se usou mais Helixate NexGen 250 UI do que devia

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação. Se usou mais Helixate NexGen 250 UI do que devia, por favor informe o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Helixate NexGen 250 UI

- Efetue imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se quiser parar de utilizar Helixate NexGen 250 UI

Não pare a utilização de Helixate NexGen sem consultar o seu médico.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do produto cada vez que utiliza Helixate NexGen.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações de hipersensibilidade** ou o choque anafilático (efeito secundário raro).

Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/perfusão deve ser **imediatamente suspensa**. **Consulte o seu médico imediatamente.**

Lista global de efeitos secundários possíveis:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes:

podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente não tratados

Frequentes:

podem afetar até 1 utilizador em cada 10

- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão
- reação no local de injeção quando o medicamento é injetado (ex.: sensação de queimadura, vermelhidão temporária)

Pouco frequentes:

podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente tratados

Raros:

podem afetar até 1 utilizador em cada 1.000

- reações de hipersensibilidade incluindo reação alérgica súbita grave ((a qual pode incluir urticária, náuseas, urticária, angioedema, arrepios, afrontamentos, cefaleias, letargia, pieira ou dificuldade em respirar, inquietação, taquicardia, formigueiro ou choque anafilático ex.: aperto no peito, sensação geral de mal estar, tonturas, náuseas e ligeira redução da pressão sanguínea, que podem provocar a sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- febre

Desconhecida:

A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- disgeusia

Se observar algum dos seguintes sintomas durante a injeção/perfusão:

- Aperto no peito/sensação geral de mal estar
- Tonturas
- Hipotensão ligeira (ligeira redução da pressão sanguínea, com possível sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- Náuseas

estes podem ser os primeiros indícios de reações de hipersensibilidade ou de uma reação anafilática. No caso de ocorrência de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a injeção/perfusão devem ser **imediatamente suspensas. Por favor consulte o médico imediatamente.**

Anticorpos (inibidores)

A formação de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores) constitui uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. O seu médico pode querer realizar testes para vigiar o desenvolvimento de inibidores.

Durante os estudos clínicos nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas às substâncias contidas neste medicamento ex: traços de proteínas de ratinho e hamster.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Helixate NexGen 250 UI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-carregada dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo indicado no rótulo, este medicamento pode ser mantido dentro da embalagem exterior à temperatura ambiente (até 25°C), por um período único ininterrupto até 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis este medicamento, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Após a reconstituição **não** refrigerar a solução. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas. O produto destina-se apenas a administração única. Quaisquer restos de solução não usada devem ser eliminados.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Helixate NexGen 250 UI

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa) produzido por tecnologia de ADN recombinante.

Os **outros** componentes são glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80 e sacarose (ver final da secção 2).

Solvente

Água para preparações injetáveis, esterilizada.

Qual o aspeto de Helixate NexGen 250 UI e conteúdo da embalagem

Helixate NexGen 250 UI é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó seco ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente. Com cada embalagem de Helixate NexGen 250 UI são fornecidos dispositivos médicos para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Helixate NexGen 500 UI pó e solvente para solução injetável Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Helixate NexGen 500 UI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 500 UI
3. Como utilizar Helixate NexGen 500 UI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Helixate NexGen 500 UI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Helixate NexGen 500 UI e para que é utilizado

Helixate NexGen 500 UI contém a substância ativa fator VIII de coagulação humano recombinante (octocog alfa).

O Helixate NexGen é usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não deve ser usada na doença de von Willebrand.

O frasco para injetáveis contém um pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada, assim como água para injetáveis, que deve ser usada para reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis.

O frasco com pó contém 500 UI (Unidades Internacionais) de octocog alfa. Após reconstituição com a água para injetáveis, cada frasco contém 200 UI/ml de octocog alfa.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 500 UI

Não utilize Helixate NexGen 500 UI

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 e no final da secção 2).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Se não estiver seguro quanto a este facto pergunte ao seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Helixate NexGen 500 UI.

Tome especial cuidado com Helixate NexGen 500 UI

- se sentir um aperto no peito, tonturas, sensação de mal estar ou desmaio ou tonturas em pé, poderá estar a desenvolver uma reação alérgica grave e súbita (denominada reação anafilática)

a este medicamento. Nesta situação **pare imediatamente a administração do produto** e consulte um médico.

- o seu médico poderá querer efetuar análises para garantir que a dose deste medicamento que está a usar fornece os níveis adequados de fator VIII.
- se as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais deste medicamento, consulte imediatamente o seu médico. Poderá ter desenvolvido inibidores contra o fator VIII e o seu médico poderá querer realizar análises para confirmar este facto. Os inibidores do fator VIII são anticorpos que existem no sangue e que bloqueiam o fator VIII que utiliza e o tornam menos eficaz na prevenção e controle das hemorragias.
- se desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII e se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- se lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca, informe o seu médico ou farmacêutico.
- se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Helixate NexGen, o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose).

Outros medicamentos e Helixate NexGen

Não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade Não existe experiência relativamente à fertilidade e ao uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo, se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de usar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Helixate NexGen 500 UI contém sódio

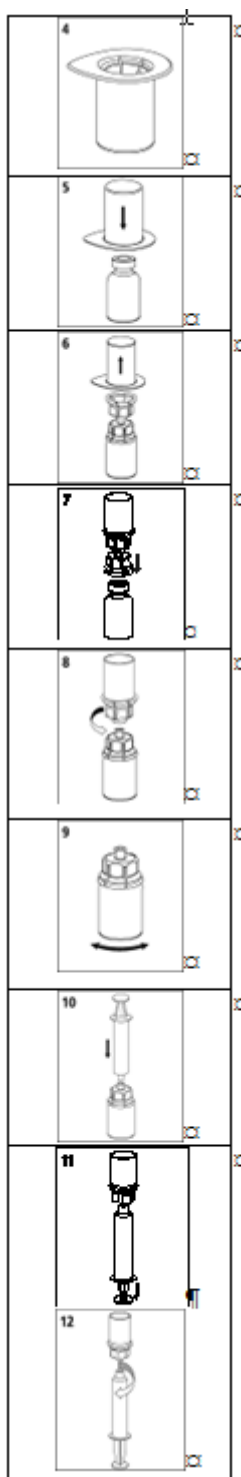
Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Helixate NexGen 500 UI

- Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Este medicamento destina-se apenas a utilização por via intravenosa e deve ser administrado no período de 3 horas após a reconstituição.
- Deve usar asséticas (ou seja em condições de perfeita higiene e sem germes). Use apenas os dispositivos médicos para reconstituição e administração fornecidos em cada embalagem deste medicamento. Se a embalagem estiver aberta ou danificada, não utilize este dispositivo médico. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

- Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.
- Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico e use as instruções abaixo indicadas como guia:

Reconstituição e administração



1. Lave cuidadosamente as suas mãos, utilizando água morna e sabão.
2. Antes da abertura aqueça com as mãos o frasco para injetáveis e a seringa com o solvente, até os sentir tão quentes como as suas mãos. O material não deve ser aquecido mais que a temperatura corporal (sem exceder 37°C).
3. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do produto e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução asséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.
4. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. **Não** retire o Mix2Vial da embalagem blister!
5. Coloque o frasco para injetáveis do solvente numa superfície plana e limpa, segurando-o com firmeza. Pegue no Mix2Vial ainda na embalagem blister e empurre **directamente para baixo** a extremidade do espigão do adaptador azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.
6. Retire cuidadosamente a embalagem blister que contém o sistema Mix2Vial segurando pela aba, e puxando para cima na **vertical**. Certifique-se que apenas retira a embalagem blister e não o sistema Mix2Vial.
7. Coloque o frasco para injetáveis do produto numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o espigão do adaptador transparente **directamente para baixo** através da rolha do frasco para injetáveis do produto. O solvente irá automaticamente fluir para o frasco para injetáveis do produto.
8. Com uma mão segure a parte do produto do Mix2Vial e com a outra mão segure a parte do solvente e desenrosque cuidadosamente o conjunto nas duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul Mix2Vial acoplado.
9. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até a substância estar totalmente dissolvida. Não agitar. Inspeccione visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Puxe ar para uma seringa estéril vazia. Enquanto o frasco para injetáveis do produto está na vertical, coloque a seringa na zona de conexão Luer Lock do sistema Mix2Vial. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.
11. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
12. Após a solução ter sido transferida para a seringa, mantenha firme o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente Mix2Vial da seringa. Segure na seringa virada para cima e empurre o êmbolo até que deixe de existir ar na seringa.
13. Aplique um torniquete.
14. Escolha o ponto da injeção e prepare-o com uma compressa antiséptica.

15. Puncione a veia e segure o dispositivo de venopunctura com um adesivo.
16. Permita que o fluxo de sangue flua para a extremidade aberta do sistema de venopunctura e, em seguida, encaixe a seringa contendo a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.
17. Retire o torniquete.
18. Injete a solução por via intravenosa durante um período de vários minutos, tendo atenção à posição da agulha. A velocidade de administração deve basear-se no conforto do doente, mas não deve ser mais rápida que 2 ml/min (velocidade máxima de injeção).
19. Se necessitar de administrar uma nova dose utilize uma seringa nova, ligando-a à agulha filtrante e enchendo-a de modo idêntico ao anteriormente descrito.
20. Se não for necessário administrar outra dose, remova o dispositivo de venopunctura e a seringa, segurando firmemente uma compressa sobre o local da injeção, durante aproximadamente 2 minutos, e mantendo o braço do doente esticado. Por último, aplique um penso na ferida, mantendo uma ligeira pressão.

Tratamento de hemorragias

Quanto Helixate NexGen 500 UI usar e a frequência com que o deve utilizar depende de muitos fatores tais como o seu peso, a gravidade da hemofilia, o local e a gravidade da hemorragia, a quantidade de inibidores que possa ter presentes, e o nível de fator VIII exigido.

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve usar para obter o nível necessário de atividade de fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá sempre adaptar a quantidade deste medicamento a administrar e a frequência da administração de acordo com a efetividade clínica no seu caso.

Ele/ela devem ajustar sempre a quantidade de Helixate NexGen a ser administrado e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Em certas circunstâncias podem ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial para a dose inicial.

Prevenção de hemorragias

Se está a usar Helixate NexGen para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, dados cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaios laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas major deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento substitutivo através da análise da coagulação.

Se a hemorragia não for controlada

Caso os níveis de fator VIII no seu plasma não alcancem os níveis esperados, ou no caso de as hemorragias não serem controladas após uma dose aparentemente adequada, poderá ter desenvolvido inibidores de fator VIII. Isto deverá ser verificado por um médico experiente.

Se tem a impressão de que o efeito deste medicamento é muito intenso ou muito fraco, fale com o seu médico.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico de que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose deste medicamento superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou um concentrado de complexo de protrombrina (ativado).

Estes tratamentos devem ser receitados por médicos com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações.

Não aumente a dose de medicamento que utiliza para controlar as hemorragias sem consultar o seu médico.

Velocidade de administração

Este medicamento deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade da administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de perfusão: 2 ml/min).

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento substitutivo com Helixate NexGen é para toda a vida.

Se usou mais Helixate NexGen 500 UI do que devia

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação. Se usou mais Helixate NexGen 500 UI do que devia, por favor informe o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Helixate NexGen 500 UI

- Efetue imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se quiser parar de utilizar Helixate NexGen 500 UI

Não pare a utilização de Helixate NexGen sem consultar o seu médico.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do produto cada vez que utiliza Helixate NexGen.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações de hipersensibilidade** ou o choque anafilático (efeito secundário raro).

Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/perfusão deve ser **imediatamente suspensa**. **Consulte o seu médico imediatamente**.

Lista global de efeitos secundários possíveis:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes:

podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente não tratados

Frequentes:

podem afetar até 1 utilizador em cada 10

- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão
- reação no local de injeção quando o medicamento é injetado (ex.: sensação de queimadura, vermelhidão temporária)

Pouco frequentes:

podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente tratados

Raros:

podem afetar até 1 utilizador em cada 1.000

- reações de hipersensibilidade incluindo reação alérgica súbita grave ((a qual pode incluir urticária, náuseas, urticária, angioedema, arrepios, afrontamentos, cefaleias, letargia, pieira ou dificuldade em respirar, inquietação, taquicardia, formigueiro ou choque anafilático ex.: aperto no peito, sensação geral de mal estar, tonturas, náuseas e ligeira redução da pressão sanguínea, que podem provocar a sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- febre

Desconhecida:

A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- disgeusia

Se observar algum dos seguintes sintomas durante a injeção/perfusão:

- Aperto no peito/sensação geral de mal estar
- Tonturas
- Hipotensão ligeira (ligeira redução da pressão sanguínea, com possível sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- Náuseas

estes podem ser os primeiros indícios de reações de hipersensibilidade ou de uma reação anafilática. No caso de ocorrência de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a injeção/perfusão devem ser **imediatamente suspensas. Por favor consulte o médico imediatamente.**

Anticorpos (inibidores)

A formação de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores) constitui uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. O seu médico pode querer realizar testes para vigiar o desenvolvimento de inibidores.

Durante os estudos clínicos nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas às substâncias contidas neste medicamento ex: traços de proteínas de ratinho e hamster.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Helixate NexGen 500 UI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-carregada dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo indicado no rótulo, este medicamento pode ser mantido dentro da embalagem exterior à temperatura ambiente (até 25°C), por um período único ininterrupto até 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis este medicamento, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Após a reconstituição **não** refrigerar a solução. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas. O produto destina-se apenas a administração única. Quaisquer restos de solução não usada devem ser eliminados.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Helixate NexGen 500 UI

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa) produzido por tecnologia de ADN recombinante.

Os **outros** componentes são glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80 e sacarose (ver final da secção 2).

Solvente

Água para preparações injetáveis, esterilizada.

Qual o aspeto de Helixate NexGen 500 UI e conteúdo da embalagem

Helixate NexGen 500 UI é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó seco ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente. Com cada embalagem de Helixate NexGen 500 UI são fornecidos dispositivos médicos para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Helixate NexGen 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Helixate NexGen 1000 UI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 1000 UI
3. Como utilizar Helixate NexGen 1000 UI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Helixate NexGen 1000 UI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Helixate NexGen 1000 UI e para que é utilizado

Helixate NexGen 1000 UI contém a substância ativa fator VIII de coagulação humano recombinante (octocog alfa).

O Helixate NexGen é usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não deve ser usada na doença de von Willebrand.

O frasco para injetáveis contém um pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada, assim como água para injetáveis, que deve ser usada para reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis.

O frasco com pó contém 1000 UI (Unidades Internacionais) de octocog alfa. Após reconstituição com a água para injetáveis, cada frasco contém 400 UI/ml de octocog alfa.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 1000 UI

Não utilize Helixate NexGen 1000 UI

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 e no final da secção 2).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Se não estiver seguro quanto a este facto pergunte ao seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Helixate NexGen 1000 UI.

Tome especial cuidado com Helixate NexGen 1000 UI

- se sentir um aperto no peito, tonturas, sensação de mal estar ou desmaio ou tonturas em pé, poderá estar a desenvolver uma reação alérgica grave e súbita (denominada reação anafilática)

a este medicamento. Nesta situação **pare imediatamente a administração do produto** e consulte um médico.

- o seu médico poderá querer efetuar análises para garantir que a dose deste medicamento que está a usar fornece os níveis adequados de fator VIII.
- se as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais deste medicamento, consulte imediatamente o seu médico. Poderá ter desenvolvido inibidores contra o fator VIII e o seu médico poderá querer realizar análises para confirmar este facto. Os inibidores do fator VIII são anticorpos que existem no sangue e que bloqueiam o fator VIII que utiliza e o tornam menos eficaz na prevenção e controle das hemorragias.
- se desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII e se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- se lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca, informe o seu médico ou farmacêutico.
- se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Helixate NexGen, o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose).

Outros medicamentos e Helixate NexGen

Não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade Não existe experiência relativamente à fertilidade e ao uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo, se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de usar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Helixate NexGen 1000 UI contém sódio

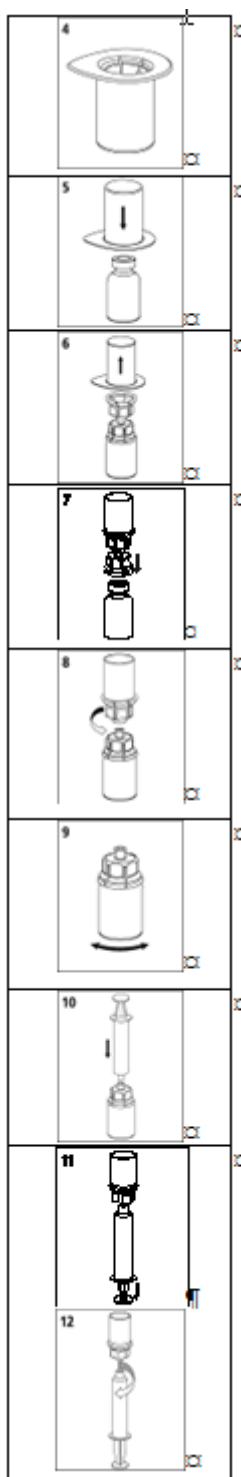
Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Helixate NexGen 1000 UI

- Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Este medicamento destina-se apenas a utilização por via intravenosa e deve ser administrado no período de 3 horas após a reconstituição.
- Deve usar asséticas (ou seja em condições de perfeita higiene e sem germes). Use apenas os dispositivos médicos para reconstituição e administração fornecidos em cada embalagem deste medicamento. Se a embalagem estiver aberta ou danificada, não utilize este dispositivo médico. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

- Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.
- Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico e use as instruções abaixo indicadas como guia:

Reconstituição e administração



1. Lave cuidadosamente as suas mãos, utilizando água morna e sabão.
2. Antes da abertura aqueça com as mãos o frasco para injetáveis e a seringa com o solvente, até os sentir tão quentes como as suas mãos. O material não deve ser aquecido mais que a temperatura corporal (sem exceder 37°C).
3. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do produto e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução asséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.
4. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. **Não** retire o Mix2Vial da embalagem blister!
5. Coloque o frasco para injetáveis do solvente numa superfície plana e limpa, segurando-o com firmeza. Pegue no Mix2Vial ainda na embalagem blister e empurre **directamente para baixo** a extremidade do espigão do adaptador azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.
6. Retire cuidadosamente a embalagem blister que contém o sistema Mix2Vial segurando pela aba, e puxando para cima na **vertical**. Certifique-se que apenas retira a embalagem blister e não o sistema Mix2Vial.
7. Coloque o frasco para injetáveis do produto numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o espigão do adaptador transparente **directamente para baixo** através da rolha do frasco para injetáveis do produto. O solvente irá automaticamente fluir para o frasco para injetáveis do produto.
8. Com uma mão segure a parte do produto do Mix2Vial e com a outra mão segure a parte do solvente e desenrosque cuidadosamente o conjunto nas duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul Mix2Vial acoplado.
9. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até a substância estar totalmente dissolvida. Não agitar. Inspeccione visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Puxe ar para uma seringa estéril vazia. Enquanto o frasco para injetáveis do produto está na vertical, coloque a seringa na zona de conexão Luer Lock do sistema Mix2Vial. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.
11. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
12. Após a solução ter sido transferida para a seringa, mantenha firme o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente Mix2Vial da seringa. Segure na seringa virada para cima e empurre o êmbolo até que deixe de existir ar na seringa.
13. Aplique um torniquete.
14. Escolha o ponto da injeção e prepare-o com uma compressa antiséptica.

15. Puncione a veia e segure o dispositivo de venopunctura com um adesivo.
16. Permita que o fluxo de sangue flua para a extremidade aberta do sistema de venopunctura e, em seguida, encaixe a seringa contendo a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.
17. Retire o torniquete.
18. Injete a solução por via intravenosa durante um período de vários minutos, tendo atenção à posição da agulha. A velocidade de administração deve basear-se no conforto do doente, mas não deve ser mais rápida que 2 ml/min (velocidade máxima de injeção).
19. Se necessitar de administrar uma nova dose utilize uma seringa nova, ligando-a à agulha filtrante e enchendo-a de modo idêntico ao anteriormente descrito.
20. Se não for necessário administrar outra dose, remova o dispositivo de venopunctura e a seringa, segurando firmemente uma compressa sobre o local da injeção, durante aproximadamente 2 minutos, e mantendo o braço do doente esticado. Por último, aplique um penso na ferida, mantendo uma ligeira pressão.

Tratamento de hemorragias

Quanto Helixate NexGen 1000 UI usar e a frequência com que o deve utilizar depende de muitos fatores tais como o seu peso, a gravidade da hemofilia, o local e a gravidade da hemorragia, a quantidade de inibidores que possa ter presentes, e o nível de fator VIII exigido.

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve usar para obter o nível necessário de atividade de fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá sempre adaptar a quantidade deste medicamento a administrar e a frequência da administração de acordo com a efetividade clínica no seu caso.

Ele/ela devem ajustar sempre a quantidade de Helixate NexGen a ser administrado e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Em certas circunstâncias podem ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial para a dose inicial.

Prevenção de hemorragias

Se está a usar Helixate NexGen para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, dados cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaios laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas major deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento substitutivo através da análise da coagulação.

Se a hemorragia não for controlada

Caso os níveis de fator VIII no seu plasma não alcancem os níveis esperados, ou no caso de as hemorragias não serem controladas após uma dose aparentemente adequada, poderá ter desenvolvido inibidores de fator VIII. Isto deverá ser verificado por um médico experiente.

Se tem a impressão de que o efeito deste medicamento é muito intenso ou muito fraco, fale com o seu médico.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico de que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose deste medicamento superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou um concentrado de complexo de protrombrina (ativado).

Estes tratamentos devem ser receitados por médicos com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações.

Não aumente a dose de medicamento que utiliza para controlar as hemorragias sem consultar o seu médico.

Velocidade de administração

Este medicamento deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade da administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de perfusão: 2 ml/min).

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento substitutivo com Helixate NexGen é para toda a vida.

Se usou mais Helixate NexGen 1000 UI do que devia

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação. Se usou mais Helixate NexGen 1000 UI do que devia, por favor informe o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Helixate NexGen 1000 UI

- Efetue imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se quiser parar de utilizar Helixate NexGen 1000 UI

Não pare a utilização de Helixate NexGen sem consultar o seu médico.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do produto cada vez que utiliza Helixate NexGen.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações de hipersensibilidade** ou o choque anafilático (efeito secundário raro).

Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/perfusão deve ser **imediatamente suspensa**. **Consulte o seu médico imediatamente**.

Lista global de efeitos secundários possíveis:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes:

podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente não tratados

Frequentes:

podem afetar até 1 utilizador em cada 10

- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão
- reação no local de injeção quando o medicamento é injetado (ex.: sensação de queimadura, vermelhidão temporária)

Pouco frequentes:

podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente tratados

Raros:

podem afetar até 1 utilizador em cada 1.000

- reações de hipersensibilidade incluindo reação alérgica súbita grave ((a qual pode incluir urticária, náuseas, urticária, angioedema, arrepios, afrontamentos, cefaleias, letargia, pieira ou dificuldade em respirar, inquietação, taquicardia, formigueiro ou choque anafilático ex.: aperto no peito, sensação geral de mal estar, tonturas, náuseas e ligeira redução da pressão sanguínea, que podem provocar a sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- febre

Desconhecida:

A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- disgeusia

Se observar algum dos seguintes sintomas durante a injeção/perfusão:

- Aperto no peito/sensação geral de mal estar
- Tonturas
- Hipotensão ligeira (ligeira redução da pressão sanguínea, com possível sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- Náuseas

estes podem ser os primeiros indícios de reações de hipersensibilidade ou de uma reação anafilática. No caso de ocorrência de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a injeção/perfusão devem ser **imediatamente suspensas. Por favor consulte o médico imediatamente.**

Anticorpos (inibidores)

A formação de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores) constitui uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. O seu médico pode querer realizar testes para vigiar o desenvolvimento de inibidores.

Durante os estudos clínicos nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas às substâncias contidas neste medicamento ex: traços de proteínas de ratinho e hamster.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Helixate NexGen 1000 UI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-carregada dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo indicado no rótulo, este medicamento pode ser mantido dentro da embalagem exterior à temperatura ambiente (até 25°C), por um período único ininterrupto até 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis este medicamento, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Após a reconstituição **não** refrigerar a solução. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas. O produto destina-se apenas a administração única. Quaisquer restos de solução não usada devem ser eliminados.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Helixate NexGen 1000 UI

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa) produzido por tecnologia de ADN recombinante.

Os **outros** componentes são glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80 e sacarose (ver final da secção 2).

Solvente

Água para preparações injetáveis, esterilizada.

Qual o aspeto de Helixate NexGen 1000 UI e conteúdo da embalagem

Helixate NexGen 1000 UI é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó seco ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente. Com cada embalagem de Helixate NexGen 1000 UI são fornecidos dispositivos médicos para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Helixate NexGen 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Helixate NexGen 2000 UI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 2000 UI
3. Como utilizar Helixate NexGen 2000 UI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Helixate NexGen 2000 UI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Helixate NexGen 2000 UI e para que é utilizado

Helixate NexGen 2000 UI contém a substância ativa fator VIII de coagulação humano recombinante (octocog alfa).

O Helixate NexGen é usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não deve ser usada na doença de von Willebrand.

O frasco para injetáveis contém um pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada, assim como água para injetáveis, que deve ser usada para reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis.

O frasco com pó contém 2000 UI (Unidades Internacionais) de octocog alfa. Após reconstituição com a água para injetáveis, cada frasco contém 400 UI/ml de octocog alfa.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 2000 UI

Não utilize Helixate NexGen 2000 UI

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 e no final da secção 2).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Se não estiver seguro quanto a este facto pergunte ao seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Helixate NexGen 2000 UI.

Tome especial cuidado com Helixate NexGen 2000 UI

- se sentir um aperto no peito, tonturas, sensação de mal estar ou desmaio ou tonturas em pé, poderá estar a desenvolver uma reação alérgica grave e súbita (denominada reação anafilática)

a este medicamento. Nesta situação **pare imediatamente a administração do produto** e consulte um médico.

- o seu médico poderá querer efetuar análises para garantir que a dose deste medicamento que está a usar fornece os níveis adequados de fator VIII.
- se as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais deste medicamento, consulte imediatamente o seu médico. Poderá ter desenvolvido inibidores contra o fator VIII e o seu médico poderá querer realizar análises para confirmar este facto. Os inibidores do fator VIII são anticorpos que existem no sangue e que bloqueiam o fator VIII que utiliza e o tornam menos eficaz na prevenção e controle das hemorragias.
- se desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII e se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- se lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca, informe o seu médico ou farmacêutico.
- se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Helixate NexGen, o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose).

Outros medicamentos e Helixate NexGen

Não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade Não existe experiência relativamente à fertilidade e ao uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo, se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de usar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Helixate NexGen 2000 UI contém sódio

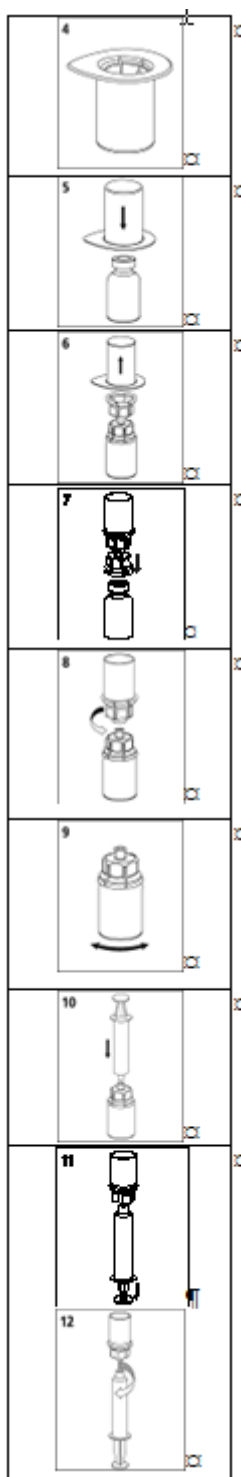
Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Helixate NexGen 2000 UI

- Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Este medicamento destina-se apenas a utilização por via intravenosa e deve ser administrado no período de 3 horas após a reconstituição.
- Deve usar asséticas (ou seja em condições de perfeita higiene e sem germes). Use apenas os dispositivos médicos para reconstituição e administração fornecidos em cada embalagem deste medicamento. Se a embalagem estiver aberta ou danificada, não utilize este dispositivo médico. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

- Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.
- Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico e use as instruções abaixo indicadas como guia:

Reconstituição e administração



1. Lave cuidadosamente as suas mãos, utilizando água morna e sabão.
2. Antes da abertura aqueça com as mãos o frasco para injetáveis e a seringa com o solvente, até os sentir tão quentes como as suas mãos. O material não deve ser aquecido mais que a temperatura corporal (sem exceder 37°C).
3. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do produto e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução asséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.
4. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. **Não** retire o Mix2Vial da embalagem blister!
5. Coloque o frasco para injetáveis do solvente numa superfície plana e limpa, segurando-o com firmeza. Pegue no Mix2Vial ainda na embalagem blister e empurre **directamente para baixo** a extremidade do espigão do adaptador azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.
6. Retire cuidadosamente a embalagem blister que contém o sistema Mix2Vial segurando pela aba, e puxando para cima na **vertical**. Certifique-se que apenas retira a embalagem blister e não o sistema Mix2Vial.
7. Coloque o frasco para injetáveis do produto numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o espigão do adaptador transparente **directamente para baixo** através da rolha do frasco para injetáveis do produto. O solvente irá automaticamente fluir para o frasco para injetáveis do produto.
8. Com uma mão segure a parte do produto do Mix2Vial e com a outra mão segure a parte do solvente e desenrosque cuidadosamente o conjunto nas duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul Mix2Vial acoplado.
9. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até a substância estar totalmente dissolvida. Não agitar. Inspeccione visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Puxe ar para uma seringa estéril vazia. Enquanto o frasco para injetáveis do produto está na vertical, coloque a seringa na zona de conexão Luer Lock do sistema Mix2Vial. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.
11. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
12. Após a solução ter sido transferida para a seringa, mantenha firme o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente Mix2Vial da seringa. Segure na seringa virada para cima e empurre o êmbolo até que deixe de existir ar na seringa.
13. Aplique um torniquete.
14. Escolha o ponto da injeção e prepare-o com uma compressa antiséptica.

15. Puncione a veia e segure o dispositivo de venopunctura com um adesivo.
16. Permita que o fluxo de sangue flua para a extremidade aberta do sistema de venopunctura e, em seguida, encaixe a seringa contendo a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.
17. Retire o torniquete.
18. Injete a solução por via intravenosa durante um período de vários minutos, tendo atenção à posição da agulha. A velocidade de administração deve basear-se no conforto do doente, mas não deve ser mais rápida que 2 ml/min (velocidade máxima de injeção).
19. Se necessitar de administrar uma nova dose utilize uma seringa nova, ligando-a à agulha filtrante e enchendo-a de modo idêntico ao anteriormente descrito.
20. Se não for necessário administrar outra dose, remova o dispositivo de venopunctura e a seringa, segurando firmemente uma compressa sobre o local da injeção, durante aproximadamente 2 minutos, e mantendo o braço do doente esticado. Por último, aplique um penso na ferida, mantendo uma ligeira pressão.

Tratamento de hemorragias

Quanto Helixate NexGen 2000 UI usar e a frequência com que o deve utilizar depende de muitos fatores tais como o seu peso, a gravidade da hemofilia, o local e a gravidade da hemorragia, a quantidade de inibidores que possa ter presentes, e o nível de fator VIII exigido.

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve usar para obter o nível necessário de atividade de fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá sempre adaptar a quantidade deste medicamento a administrar e a frequência da administração de acordo com a efetividade clínica no seu caso.

Ele/ela devem ajustar sempre a quantidade de Helixate NexGen a ser administrado e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Em certas circunstâncias podem ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial para a dose inicial.

Prevenção de hemorragias

Se está a usar Helixate NexGen para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, dados cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaios laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas major deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento substitutivo através da análise da coagulação.

Se a hemorragia não for controlada

Caso os níveis de fator VIII no seu plasma não alcancem os níveis esperados, ou no caso de as hemorragias não serem controladas após uma dose aparentemente adequada, poderá ter desenvolvido inibidores de fator VIII. Isto deverá ser verificado por um médico experiente.

Se tem a impressão de que o efeito deste medicamento é muito intenso ou muito fraco, fale com o seu médico.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico de que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose deste medicamento superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou um concentrado de complexo de protrombrina (ativado).

Estes tratamentos devem ser receitados por médicos com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações.

Não aumente a dose de medicamento que utiliza para controlar as hemorragias sem consultar o seu médico.

Velocidade de administração

Este medicamento deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade da administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de perfusão: 2 ml/min).

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento substitutivo com Helixate NexGen é para toda a vida.

Se usou mais Helixate NexGen 2000 UI do que devia

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação. Se usou mais Helixate NexGen 2000 UI do que devia, por favor informe o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Helixate NexGen 2000 UI

- Efetue imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se quiser parar de utilizar Helixate NexGen 2000 UI

Não pare a utilização de Helixate NexGen sem consultar o seu médico.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do produto cada vez que utiliza Helixate NexGen.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações de hipersensibilidade** ou o choque anafilático (efeito secundário raro).

Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/perfusão deve ser **imediatamente suspensa**. **Consulte o seu médico imediatamente**.

Lista global de efeitos secundários possíveis:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes:

podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente não tratados

Frequentes:

podem afetar até 1 utilizador em cada 10

- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão
- reação no local de injeção quando o medicamento é injetado (ex.: sensação de queimadura, vermelhidão temporária)

Pouco frequentes:

podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente tratados

Raros:

podem afetar até 1 utilizador em cada 1.000

- reações de hipersensibilidade incluindo reação alérgica súbita grave ((a qual pode incluir urticária, náuseas, urticária, angioedema, arrepios, afrontamentos, cefaleias, letargia, pieira ou dificuldade em respirar, inquietação, taquicardia, formigueiro ou choque anafilático ex.: aperto no peito, sensação geral de mal estar, tonturas, náuseas e ligeira redução da pressão sanguínea, que podem provocar a sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- febre

Desconhecida:

A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- disgeusia

Se observar algum dos seguintes sintomas durante a injeção/perfusão:

- Aperto no peito/sensação geral de mal estar
- Tonturas
- Hipotensão ligeira (ligeira redução da pressão sanguínea, com possível sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- Náuseas

estes podem ser os primeiros indícios de reações de hipersensibilidade ou de uma reação anafilática. No caso de ocorrência de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a injeção/perfusão devem ser **imediatamente suspensas. Por favor consulte o médico imediatamente.**

Anticorpos (inibidores)

A formação de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores) constitui uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. O seu médico pode querer realizar testes para vigiar o desenvolvimento de inibidores.

Durante os estudos clínicos nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas às substâncias contidas neste medicamento ex: traços de proteínas de ratinho e hamster.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Helixate NexGen 2000 UI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-carregada dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo indicado no rótulo, este medicamento pode ser mantido dentro da embalagem exterior à temperatura ambiente (até 25°C), por um período único ininterrupto até 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis este medicamento, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Após a reconstituição **não** refrigerar a solução. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas. O produto destina-se apenas a administração única. Quaisquer restos de solução não usada devem ser eliminados.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Helixate NexGen 2000 UI

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa) produzido por tecnologia de ADN recombinante.

Os **outros** componentes são glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80 e sacarose (ver final da secção 2).

Solvente

Água para preparações injetáveis, esterilizada.

Qual o aspeto de Helixate NexGen 2000 UI e conteúdo da embalagem

Helixate NexGen 2000 UI é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó seco ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente. Com cada embalagem de Helixate NexGen 2000 UI são fornecidos dispositivos médicos para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Helixate NexGen 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Fator VIII recombinante de coagulação (octocog alfa)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Helixate NexGen 3000 UI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 3000 UI
3. Como utilizar Helixate NexGen 3000 UI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Helixate NexGen 3000 UI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Helixate NexGen 3000 UI e para que é utilizado

Helixate NexGen 3000 UI contém a substância ativa fator VIII de coagulação humano recombinante (octocog alfa).

O Helixate NexGen é usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Esta preparação não contém o fator von Willebrand, pelo que não deve ser usada na doença de von Willebrand.

O frasco para injetáveis contém um pó ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada, assim como água para injetáveis, que deve ser usada para reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis.

O frasco com pó contém 3000 UI (Unidades Internacionais) de octocog alfa. Após reconstituição com a água para injetáveis, cada frasco contém 600 UI/ml de octocog alfa.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Helixate NexGen 3000 UI

Não utilize Helixate NexGen 3000 UI

- se tem alergia ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 e no final da secção 2).
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster.

Se não estiver seguro quanto a este facto pergunte ao seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Helixate NexGen 3000 UI.

Tome especial cuidado com Helixate NexGen 3000 UI

- se sentir um aperto no peito, tonturas, sensação de mal estar ou desmaio ou tonturas em pé, poderá estar a desenvolver uma reação alérgica grave e súbita (denominada reação anafilática)

a este medicamento. Nesta situação **pare imediatamente a administração do produto** e consulte um médico.

- o seu médico poderá querer efetuar análises para garantir que a dose deste medicamento que está a usar fornece os níveis adequados de fator VIII.
- se as suas hemorragias não são controladas com as suas doses usuais deste medicamento, consulte imediatamente o seu médico. Poderá ter desenvolvido inibidores contra o fator VIII e o seu médico poderá querer realizar análises para confirmar este facto. Os inibidores do fator VIII são anticorpos que existem no sangue e que bloqueiam o fator VIII que utiliza e o tornam menos eficaz na prevenção e controle das hemorragias.
- se desenvolveu anteriormente inibidores do Fator VIII e se mudou para um Fator VIII diferente, poderá estar em risco de reaparecimento dos inibidores.
- se lhe disseram que tem uma doença cardíaca ou que corre o risco de ter uma doença cardíaca, informe o seu médico ou farmacêutico.
- se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Helixate NexGen, o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose).

Outros medicamentos e Helixate NexGen

Não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade Não existe experiência relativamente à fertilidade e ao uso de Helixate NexGen durante a gravidez e aleitamento. Por este motivo, se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de usar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Helixate NexGen 3000 UI contém sódio

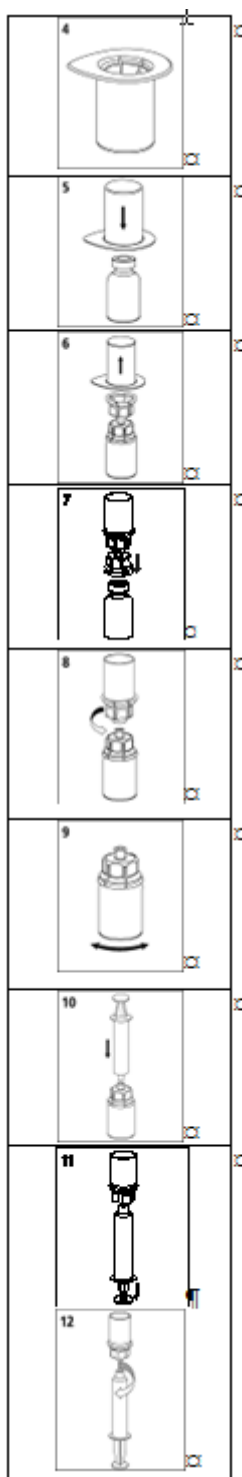
Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Helixate NexGen 3000 UI

- Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Este medicamento destina-se apenas a utilização por via intravenosa e deve ser administrado no período de 3 horas após a reconstituição.
- Deve usar asséticas (ou seja em condições de perfeita higiene e sem germes). Use apenas os dispositivos médicos para reconstituição e administração fornecidos em cada embalagem deste medicamento. Se a embalagem estiver aberta ou danificada, não utilize este dispositivo médico. Se não for possível utilizar estes componentes, consulte o seu médico. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não o utilize.

- Deve filtrar o medicamento reconstituído antes da sua administração a fim de remover possíveis partículas existentes na solução. A filtração pode ser alcançada utilizando o adaptador Mix2Vial.
- Este medicamento **não** deve ser misturado com outras soluções injetáveis. Não utilize soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas. Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico e use as instruções abaixo indicadas como guia:

Reconstituição e administração



1. Lave cuidadosamente as suas mãos, utilizando água morna e sabão.
2. Antes da abertura aqueça com as mãos o frasco para injetáveis e a seringa com o solvente, até os sentir tão quentes como as suas mãos. O material não deve ser aquecido mais que a temperatura corporal (sem exceder 37°C).
3. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do produto e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução asséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.
4. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. **Não** retire o Mix2Vial da embalagem blister!
5. Coloque o frasco para injetáveis do solvente numa superfície plana e limpa, segurando-o com firmeza. Pegue no Mix2Vial ainda na embalagem blister e empurre **directamente para baixo** a extremidade do espigão do adaptador azul através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.
6. Retire cuidadosamente a embalagem blister que contém o sistema Mix2Vial segurando pela aba, e puxando para cima na **vertical**. Certifique-se que apenas retira a embalagem blister e não o sistema Mix2Vial.
7. Coloque o frasco para injetáveis do produto numa superfície plana e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o espigão do adaptador transparente **directamente para baixo** através da rolha do frasco para injetáveis do produto. O solvente irá automaticamente fluir para o frasco para injetáveis do produto.
8. Com uma mão segure a parte do produto do Mix2Vial e com a outra mão segure a parte do solvente e desenrosque cuidadosamente o conjunto nas duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul Mix2Vial acoplado.
9. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até a substância estar totalmente dissolvida. Não agitar. Inspeccione visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração. Não utilize soluções contendo partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Puxe ar para uma seringa estéril vazia. Enquanto o frasco para injetáveis do produto está na vertical, coloque a seringa na zona de conexão Luer Lock do sistema Mix2Vial. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.
11. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.
12. Após a solução ter sido transferida para a seringa, mantenha firme o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente Mix2Vial da seringa. Segure na seringa virada para cima e empurre o êmbolo até que deixe de existir ar na seringa.
13. Aplique um torniquete.
14. Escolha o ponto da injeção e prepare-o com uma compressa antiséptica.

15. Puncione a veia e segure o dispositivo de venopunctura com um adesivo.
16. Permita que o fluxo de sangue flua para a extremidade aberta do sistema de venopunctura e, em seguida, encaixe a seringa contendo a solução. Certifique-se de que não entra sangue na seringa.
17. Retire o torniquete.
18. Injete a solução por via intravenosa durante um período de vários minutos, tendo atenção à posição da agulha. A velocidade de administração deve basear-se no conforto do doente, mas não deve ser mais rápida que 2 ml/min (velocidade máxima de injeção).
19. Se necessitar de administrar uma nova dose utilize uma seringa nova, ligando-a à agulha filtrante e enchendo-a de modo idêntico ao anteriormente descrito.
20. Se não for necessário administrar outra dose, remova o dispositivo de venopunctura e a seringa, segurando firmemente uma compressa sobre o local da injeção, durante aproximadamente 2 minutos, e mantendo o braço do doente esticado. Por último, aplique um penso na ferida, mantendo uma ligeira pressão.

Tratamento de hemorragias

Quanto Helixate NexGen 3000 UI usar e a frequência com que o deve utilizar depende de muitos fatores tais como o seu peso, a gravidade da hemofilia, o local e a gravidade da hemorragia, a quantidade de inibidores que possa ter presentes, e o nível de fator VIII exigido.

O seu médico irá calcular a dose deste medicamento e a frequência com que o deve usar para obter o nível necessário de atividade de fator VIII no seu sangue. O seu médico deverá sempre adaptar a quantidade deste medicamento a administrar e a frequência da administração de acordo com a efetividade clínica no seu caso.

Ele/ela devem ajustar sempre a quantidade de Helixate NexGen a ser administrado e a frequência de administração de acordo com as suas necessidades individuais. Em certas circunstâncias podem ser necessárias quantidades superiores às calculadas, em especial para a dose inicial.

Prevenção de hemorragias

Se está a usar Helixate NexGen para prevenir hemorragias (profilaxia), o seu médico deverá efetuar o cálculo da dose para o seu caso. Esta situa-se geralmente entre 20 a 40 UI de octocog alfa por kg de peso corporal, dados cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente para doentes mais novos podem ser necessárias doses mais elevadas ou intervalos menores.

Ensaios laboratoriais

Recomenda-se fortemente a realização de análises laboratoriais adequadas no plasma em intervalos adequados por forma a garantir que os níveis de fator VIII foram atingidos e mantidos. No caso de intervenções cirúrgicas major deve efetuar-se uma monitorização apertada do tratamento substitutivo através da análise da coagulação.

Se a hemorragia não for controlada

Caso os níveis de fator VIII no seu plasma não alcancem os níveis esperados, ou no caso de as hemorragias não serem controladas após uma dose aparentemente adequada, poderá ter desenvolvido inibidores de fator VIII. Isto deverá ser verificado por um médico experiente.

Se tem a impressão de que o efeito deste medicamento é muito intenso ou muito fraco, fale com o seu médico.

Doentes com inibidores

Se lhe foi dito pelo seu médico de que desenvolveu inibidores de fator VIII poderá necessitar de utilizar uma dose deste medicamento superior à anteriormente usada por forma a controlar as hemorragias. Se esta dose não controlar as hemorragias o seu médico poderá considerar dar-lhe um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou um concentrado de complexo de protrombrina (ativado).

Estes tratamentos devem ser receitados por médicos com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. Fale com o seu médico caso deseje saber mais informações.

Não aumente a dose de medicamento que utiliza para controlar as hemorragias sem consultar o seu médico.

Velocidade de administração

Este medicamento deve ser injetado ao longo de um período de vários minutos por via intravenosa. A velocidade da administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente (velocidade máxima de perfusão: 2 ml/min).

Duração do tratamento

O seu médico dir-lhe-á com que frequência e a que intervalos este medicamento deve ser administrado.

Normalmente o tratamento substitutivo com Helixate NexGen é para toda a vida.

Se usou mais Helixate NexGen 3000 UI do que devia

Não foram comunicados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação. Se usou mais Helixate NexGen 3000 UI do que devia, por favor informe o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Helixate NexGen 3000 UI

- Efetue imediatamente a sua dose seguinte e continue a intervalos regulares tal como recomendado pelo seu médico.
- **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se quiser parar de utilizar Helixate NexGen 3000 UI

Não pare a utilização de Helixate NexGen sem consultar o seu médico.

Documentação

Recomenda-se que documente o nome e número do lote do produto cada vez que utiliza Helixate NexGen.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Os efeitos secundários mais **graves** são as **reações de hipersensibilidade** ou o choque anafilático (efeito secundário raro).

Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/perfusão deve ser **imediatamente suspensa**. **Consulte o seu médico imediatamente**.

Lista global de efeitos secundários possíveis:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes:

podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente não tratados

Frequentes:

podem afetar até 1 utilizador em cada 10

- erupção cutânea/erupção cutânea com comichão
- reação no local de injeção quando o medicamento é injetado (ex.: sensação de queimadura, vermelhidão temporária)

Pouco frequentes:

podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores

- formação de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII (inibidores) em doentes previamente tratados

Raros:

podem afetar até 1 utilizador em cada 1.000

- reações de hipersensibilidade incluindo reação alérgica súbita grave ((a qual pode incluir urticária, náuseas, urticária, angioedema, arrepios, afrontamentos, cefaleias, letargia, pieira ou dificuldade em respirar, inquietação, taquicardia, formigueiro ou choque anafilático ex.: aperto no peito, sensação geral de mal estar, tonturas, náuseas e ligeira redução da pressão sanguínea, que podem provocar a sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- febre

Desconhecida:

A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- disgeusia

Se observar algum dos seguintes sintomas durante a injeção/perfusão:

- Aperto no peito/sensação geral de mal estar
- Tonturas
- Hipotensão ligeira (ligeira redução da pressão sanguínea, com possível sensação de desmaio ao permanecer em pé)
- Náuseas

estes podem ser os primeiros indícios de reações de hipersensibilidade ou de uma reação anafilática. No caso de ocorrência de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a injeção/perfusão devem ser **imediatamente suspensas. Por favor consulte o médico imediatamente.**

Anticorpos (inibidores)

A formação de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores) constitui uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. O seu médico pode querer realizar testes para vigiar o desenvolvimento de inibidores.

Durante os estudos clínicos nenhum dos doentes desenvolveu títulos clinicamente relevantes de anticorpos contra as quantidades residuais de proteínas de ratinho e de hamster presentes na formulação. Em alguns doentes predispostos há a possibilidade de reações alérgicas às substâncias contidas neste medicamento ex: traços de proteínas de ratinho e hamster.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Helixate NexGen 3000 UI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis e a seringa pré-carregada dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo indicado no rótulo, este medicamento pode ser mantido dentro da embalagem exterior à temperatura ambiente (até 25°C), por um período único ininterrupto até 12 meses ou ao expirar o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis este medicamento, consoante o que for primeiro. A nova data de validade deve ser anotada na embalagem.

Após a reconstituição **não** refrigerar a solução. A solução reconstituída tem de ser utilizada num período de 3 horas. O produto destina-se apenas a administração única. Quaisquer restos de solução não usada devem ser eliminados.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento caso detete quaisquer partículas visíveis ou turvação na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Helixate NexGen 3000 UI

Pó

A substância **ativa** é o fator VIII recombinante de coagulação humano (octocog alfa) produzido por tecnologia de ADN recombinante.

Os **outros** componentes são glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, histidina, polissorbato 80 e sacarose (ver final da secção 2).

Solvente

Água para preparações injetáveis, esterilizada.

Qual o aspeto de Helixate NexGen 3000 UI e conteúdo da embalagem

Helixate NexGen 3000 UI é fornecido na forma de pó e solvente para solução injetável e é um pó seco ou pastilha de cor branca a ligeiramente amarelada. Após a reconstituição a solução é transparente. Com cada embalagem de Helixate NexGen 3000 UI são fornecidos dispositivos médicos para reconstituição e administração.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>