

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### **2.1 Descriere generală**

Fiecare flacon conține 250 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa). Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman..

### **2.2 Compoziția calitativă și cantitativă**

Un ml de Helixate NexGen 250 UI conține aproximativ 100 UI (250 UI/2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a Helixate NexGen este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Doze**

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea

factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

#### Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg)  $\times$  creșterea dorită a factorului VIII (% din normal)  $\times$  0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) =  $\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).

Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale</b>	<b>Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragie</b>  Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12-24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12-24 de ore timp de cel puțin 3-4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8-24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<b>Proceduri chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8-24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă.

Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

#### Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. Helixate NexGen conține o cantitate redusă de polisorbitat 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de Helixate NexGen per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Helixate NexGen la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

#### Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu Helixate NexGen eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Mod de administrare**

Administrare intravenoasă

Helixate NexGen trebuie injectat intravenos pe o durată de câteva minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

#### Perfuzie continuă

Helixate NexGen poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu concentrația soluției (UI/ml).

Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră si kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră si kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	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

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu Helixate NexGen. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune și arterială anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII este o complicație cunoscută a tratamentului pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei imunoglobuline IgG direcționate împotriva activității procoagulante a factorului VIII, a căror determinare cantitativă se exprimă în Unități Bethesda modificate (UB) per ml de plasmă utilizând testul modificat. Riscul de dezvoltare al inhibitorilor este corelat, printre altele, cu factorii genetici și cu expunerea la factorul VIII, atingând nivelul maxim în intervalul primelor 20 de zile de expunere. Rar, se pot dezvolta inhibitori după primele 100 de zile de expunere.

La pacienții tratați anterior timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat inhibitori în antecedente, s-au observat cazuri de reapariție a inhibitorilor (titru scăzut) după trecerea de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților

pentru apariția inhibitorilor după fiecare trecere de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente cu factor de coagulare VIII recombinant vor fi monitorizați cu atenție pentru determinarea dezvoltării inhibitorilor prin observații clinice și teste de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se reușește atingerea valorilor plasmatiche anticipate ale activității factorului VIII sau în cazul în care sângerarea nu poate fi controlată cu o doză corespunzătoare, trebuie efectuate teste pentru a determina prezența inhibitorilor factorului VIII. La pacienții cu valori crescute ale inhibitorilor, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să nu fie eficient, și, în acest caz, trebuind luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Asistența medicală acordată acestor pacienți trebuie să fie coordonată de medici cu experiență privind tratamentul pacienților cu hemofilie și privind inhibitorii factorului VIII.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

#### Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

#### Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

#### Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează Helixate NexGen la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale Helixate NexGen cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

Nu au fost efectuate studii cu Helixate NexGen la animale, privitoare la funcția de reproducere.

#### Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea Helixate NexGen în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, Helixate NexGen va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Helixate NexGen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant, s-au observat reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice [(care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc)]. În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce progresul către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Pacienții cu hemofilia A pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII. Aceasta se poate manifesta sub forma unui răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat de hemofilie.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).



Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și la PTM)*		Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și în studiile după introducerea medicamentului pe piață) *		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețeață)	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>					Disgeuzie

PNA = pacienți netratați anterior

PTA = pacienți tratați anterior

PTM = pacienți care au primit tratament minim

\* vezi punctele de mai jos

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Dezvoltarea inhibitorilor

S-a raportat dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați și tratați anterior (PNA / PTA) (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, s-a utilizat Helixate NexGen în tratamentul episoadelor hemoragice la 37 de pacienți netratați anterior (PNA) și 23 de pacienți copii și adolescenți cu tratament minim (PTM, definiți ca având un timp de expunere egal cu sau mai mic de 4 zile) cu FVIII rezidual:C < 2 UI/dl. Cinci din 37 (14%) pacienți PNA și 4 din 23 (17%) pacienți PTM tratați cu Helixate NexGen au dezvoltat inhibitori într-o perioadă de 20 de zile de expunere.

În total, 9 din 60 (15%) au dezvoltat inhibitori. Un pacient a fost pierdut din urmărire, iar un pacient a dezvoltat inhibitori în titru scăzut în timpul fazei de urmărire după încheierea studiului.

Într-un studiu observațional, incidența dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilia severă A, netratați anterior, a fost de 64/183 (37,7%) la administrarea Helixate NexGen (urmăriți până la 75 zile de expunere).

În studiile clinice cu 73 de pacienți tratați anterior (PTA, definiți ca având mai mult de 100 de zile de expunere), urmăriți timp de patru ani, nu s-au observat inhibitori de novo.

În studiile observaționale extinse post-autorizare cu Helixate NexGen, în care au fost incluși peste 1000 de pacienți, s-au observat următoarele: Mai puțin de 0,2% PTA au dezvoltat inhibitori de novo.

#### Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

#### Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

#### Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofilicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea Helixate NexGen sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că Helixate NexGen poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru

prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că Helixate NexGen a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu Helixate NexGen, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru Helixate NexGen. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

#### Distribuție și eliminare

După administrarea Helixate NexGen, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat din plasmă, care are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru Helixate NexGen la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat Helixate NexGen în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale Helixate NexGen la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al Helixate NexGen, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor Helixate NexGen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Glicocol

Clorură de sodiu

Clorură de calciu

Histidină

Polisorbat 80

Sucroză

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6. Trebuie utilizate numai seturile de administrare furnizate, deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 3 ore la 30 grade în pungi din PVC pentru perfuzare continua. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare**

Fiecare ambalaj Helixate NexGen conține:

- un flacon cu pulbere (flacon a 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogen-butilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un flacon cu solvent (flacon a 6 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc clorbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un ambalaj suplimentar care conține:
  - 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 set pentru puncție venoasă
  - 1 seringă din plastic de 5 ml de unică folosință
  - 2 tampoane îmbibate în alcool medicinal, de unică folosință

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu Helixate NexGen.

Pulberea Helixate NexGen trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (2,5 ml apă pentru preparate injectabile), utilizând dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial steril furnizat. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă. Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele ce sunt administrate parenteral trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați Helixate NexGen dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbure.

După reconstituire, soluția va fi aspirată cu dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial în seringă sterilă de unică folosință (ambele furnizate). Helixate NexGen trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.

Pentru utilizare unică. Soluția neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 04 august 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### **2.1 Descriere generală**

Fiecare flacon conține 500 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa). Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman..

### **2.2 Compoziția calitativă și cantitativă**

Un ml de Helixate NexGen 500 UI conține aproximativ 200 UI (500 UI/2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a Helixate NexGen este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Doze**

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea

factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

#### Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg) × creșterea dorită a factorului VIII (% din normal) × 0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) = 
$$\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).



Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale</b>	<b>Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragie</b>  Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12-24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12-24 de ore timp de cel puțin 3-4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8-24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<b>Proceduri chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8-24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă.

Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

#### Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. Helixate NexGen conține o cantitate redusă de polisorbitat 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de Helixate NexGen per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Helixate NexGen la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

#### Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu Helixate NexGen eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Mod de administrare**

Administrare intravenoasă

Helixate NexGen trebuie injectat intravenos pe o durată de câteva minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

#### Perfuzie continuă

Helixate NexGen poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu concentrația soluției (UI/ml).

Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră si kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră si kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	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

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu Helixate NexGen. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune și arterială anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII este o complicație cunoscută a tratamentului pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei imunoglobuline IgG direcționate împotriva activității procoagulante a factorului VIII, a căror determinare cantitativă se exprimă în Unități Bethesda modificate (UB) per ml de plasmă utilizând testul modificat. Riscul de dezvoltare al inhibitorilor este corelat, printre altele, cu factorii genetici și cu expunerea la factorul VIII, atingând nivelul maxim în intervalul primelor 20 de zile de expunere. Rar, se pot dezvolta inhibitori după primele 100 de zile de expunere.

La pacienții tratați anterior timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat inhibitori în antecedente, s-au observat cazuri de reapariție a inhibitorilor (titru scăzut) după trecerea de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților

pentru apariția inhibitorilor după fiecare trecere de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente cu factor de coagulare VIII recombinant vor fi monitorizați cu atenție pentru determinarea dezvoltării inhibitorilor prin observații clinice și teste de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se reușește atingerea valorilor plasmatice anticipate ale activității factorului VIII sau în cazul în care sângerarea nu poate fi controlată cu o doză corespunzătoare, trebuie efectuate teste pentru a determina prezența inhibitorilor factorului VIII. La pacienții cu valori crescute ale inhibitorilor, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să nu fie eficient, și, în acest caz, trebuind luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Asistența medicală acordată acestor pacienți trebuie să fie coordonată de medici cu experiență privind tratamentul pacienților cu hemofilie și privind inhibitorii factorului VIII.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

#### Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

#### Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

#### Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează Helixate NexGen la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale Helixate NexGen cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

Nu au fost efectuate studii cu Helixate NexGen la animale, privitoare la funcția de reproducere.

#### Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea Helixate NexGen în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, Helixate NexGen va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Helixate NexGen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant, s-au observat reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice [(care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc)]. În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce progresul către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Pacienții cu hemofilia A pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII. Aceasta se poate manifesta sub forma unui răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat de hemofilie.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și la PTM)*		Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și în studiile după introducerea medicamentului pe piață) *		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețea)	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>					Disgeuzie

PNA = pacienți netratați anterior

PTA = pacienți tratați anterior

PTM = pacienți care au primit tratament minim

\* vezi punctele de mai jos

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Dezvoltarea inhibitorilor

S-a raportat dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați și tratați anterior (PNA / PTA) (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, s-a utilizat Helixate NexGen în tratamentul episoadelor hemoragice la 37 de pacienți netratați anterior (PNA) și 23 de pacienți copii și adolescenți cu tratament minim (PTM, definiți ca având un timp de expunere egal cu sau mai mic de 4 zile) cu FVIII rezidual:C < 2 UI/dl. Cinci din 37 (14%) pacienți PNA și 4 din 23 (17%) pacienți PTM tratați cu Helixate NexGen au dezvoltat inhibitori într-o perioadă de 20 de zile de expunere.

În total, 9 din 60 (15%) au dezvoltat inhibitori. Un pacient a fost pierdut din urmărire, iar un pacient a dezvoltat inhibitori în titru scăzut în timpul fazei de urmărire după încheierea studiului.

Într-un studiu observațional, incidența dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilia severă A, netratați anterior, a fost de 64/183 (37,7%) la administrarea Helixate NexGen (urmăriți până la 75 zile de expunere).

În studiile clinice cu 73 de pacienți tratați anterior (PTA, definiți ca având mai mult de 100 de zile de expunere), urmăriți timp de patru ani, nu s-au observat inhibitori de novo.

În studiile observaționale extinse post-autorizare cu Helixate NexGen, în care au fost incluși peste 1000 de pacienți, s-au observat următoarele: Mai puțin de 0,2% PTA au dezvoltat inhibitori de novo.

#### Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

#### Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

#### Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofilicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea Helixate NexGen sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că Helixate NexGen poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru

prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că Helixate NexGen a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu Helixate NexGen, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru Helixate NexGen. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

#### Distribuție și eliminare

După administrarea Helixate NexGen, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat din plasmă, care are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru Helixate NexGen la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat Helixate NexGen în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale Helixate NexGen la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al Helixate NexGen, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor Helixate NexGen.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Glicocol

Clorură de sodiu

Clorură de calciu

Histidină

Polisorbat 80

Sucroză

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6. Trebuie utilizate numai seturile de administrare furnizate, deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 3 ore la 30 grade în pungi din PVC pentru perfuzare continua. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare**

Fiecare ambalaj Helixate NexGen conține:

- un flacon cu pulbere (flacon a 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogenbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un flacon cu solvent (flacon a 6 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc clorbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un ambalaj suplimentar care conține:
  - 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 set pentru puncție venoasă
  - 1 seringă din plastic de 5 ml de unică folosință
  - 2 tampoane îmbibate în alcool medicinal, de unică folosință

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu Helixate NexGen.

Pulberea Helixate NexGen trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (2,5 ml apă pentru preparate injectabile), utilizând dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial steril furnizat. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă. Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele ce sunt administrate parenteral trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați Helixate NexGen dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbure.

După reconstituire, soluția va fi aspirată cu dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial în seringă sterilă de unică folosință (ambele furnizate). Helixate NexGen trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.

Pentru utilizare unică. Soluția neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 04 august 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### **2.1 Descriere generală**

Fiecare flacon conține 1000 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa). Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman..

### **2.2 Compoziția calitativă și cantitativă**

Un ml de Helixate NexGen 1000 UI conține aproximativ 400 UI (1000 UI/2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a Helixate NexGen este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Doze**

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea

factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

#### Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg) × creșterea dorită a factorului VIII (% din normal) × 0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) = 
$$\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).

Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale</b>	<b>Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragie</b>  Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12-24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12-24 de ore timp de cel puțin 3-4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8-24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<b>Proceduri chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8-24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă.

Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

#### Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. Helixate NexGen conține o cantitate redusă de polisorbitat 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de Helixate NexGen per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Helixate NexGen la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

#### Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu Helixate NexGen eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Mod de administrare**

Administrare intravenoasă

Helixate NexGen trebuie injectat intravenos pe o durată de câteva minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

#### Perfuzie continuă

Helixate NexGen poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu concentrația soluției (UI/ml).

Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră si kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră si kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	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

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu Helixate NexGen. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune și arterială anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII este o complicație cunoscută a tratamentului pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei imunoglobuline IgG direcționate împotriva activității procoagulante a factorului VIII, a căror determinare cantitativă se exprimă în Unități Bethesda modificate (UB) per ml de plasmă utilizând testul modificat. Riscul de dezvoltare al inhibitorilor este corelat, printre altele, cu factorii genetici și cu expunerea la factorul VIII, atingând nivelul maxim în intervalul primelor 20 de zile de expunere. Rar, se pot dezvolta inhibitori după primele 100 de zile de expunere.

La pacienții tratați anterior timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat inhibitori în antecedente, s-au observat cazuri de reapariție a inhibitorilor (titru scăzut) după trecerea de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților



pentru apariția inhibitorilor după fiecare trecere de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente cu factor de coagulare VIII recombinant vor fi monitorizați cu atenție pentru determinarea dezvoltării inhibitorilor prin observații clinice și teste de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se reușește atingerea valorilor plasmatiche anticipate ale activității factorului VIII sau în cazul în care sângerarea nu poate fi controlată cu o doză corespunzătoare, trebuie efectuate teste pentru a determina prezența inhibitorilor factorului VIII. La pacienții cu valori crescute ale inhibitorilor, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să nu fie eficient, și, în acest caz, trebuind luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Asistența medicală acordată acestor pacienți trebuie să fie coordonată de medici cu experiență privind tratamentul pacienților cu hemofilie și privind inhibitorii factorului VIII.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

#### Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

#### Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

#### Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează Helixate NexGen la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale Helixate NexGen cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

Nu au fost efectuate studii cu Helixate NexGen la animale, privitoare la funcția de reproducere.

#### Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea Helixate NexGen în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, Helixate NexGen va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Helixate NexGen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant, s-au observat reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice [(care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc)]. În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce progresul către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Pacienții cu hemofilia A pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII. Aceasta se poate manifesta sub forma unui răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat de hemofilie.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și la PTM)*		Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și în studiile după introducerea medicamentului pe piață) *		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețeață)	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>					Disgeuzie

PNA = pacienți netratați anterior

PTA = pacienți tratați anterior

PTM = pacienți care au primit tratament minim

\* vezi punctele de mai jos

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Dezvoltarea inhibitorilor

S-a raportat dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați și tratați anterior (PNA / PTA) (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, s-a utilizat Helixate NexGen în tratamentul episoadelor hemoragice la 37 de pacienți netratați anterior (PNA) și 23 de pacienți copii și adolescenți cu tratament minim (PTM, definiți ca având un timp de expunere egal cu sau mai mic de 4 zile) cu FVIII rezidual: C < 2 UI/dl. Cinci din 37 (14%) pacienți PNA și 4 din 23 (17%) pacienți PTM tratați cu Helixate NexGen au dezvoltat inhibitori într-o perioadă de 20 de zile de expunere.

În total, 9 din 60 (15%) au dezvoltat inhibitori. Un pacient a fost pierdut din urmărire, iar un pacient a dezvoltat inhibitori în titru scăzut în timpul fazei de urmărire după încheierea studiului.

Într-un studiu observațional, incidența dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilia severă A, netratați anterior, a fost de 64/183 (37,7%) la administrarea Helixate NexGen (urmăriți până la 75 zile de expunere).

În studiile clinice cu 73 de pacienți tratați anterior (PTA, definiți ca având mai mult de 100 de zile de expunere), urmăriți timp de patru ani, nu s-au observat inhibitori de novo.

În studiile observaționale extinse post-autorizare cu Helixate NexGen, în care au fost incluși peste 1000 de pacienți, s-au observat următoarele: Mai puțin de 0,2% PTA au dezvoltat inhibitori de novo.

#### Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

#### Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

#### Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofilicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea Helixate NexGen sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că Helixate NexGen poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru

prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că Helixate NexGen a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu Helixate NexGen, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru Helixate NexGen. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

#### Distribuție și eliminare

După administrarea Helixate NexGen, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat din plasmă, care are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru Helixate NexGen la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat Helixate NexGen în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale Helixate NexGen la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al Helixate NexGen, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor Helixate NexGen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Glicocol

Clorură de sodiu

Clorură de calciu

Histidină

Polisorbat 80

Sucroză

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6. Trebuie utilizate numai seturile de administrare furnizate, deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 3 ore la 30 grade în pungi din PVC pentru perfuzare continua. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare**

Fiecare ambalaj Helixate NexGen conține:

- un flacon cu pulbere (flacon a 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogenbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un flacon cu solvent (flacon a 6 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc clorbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un ambalaj suplimentar care conține:
  - 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 set pentru puncție venoasă
  - 1 seringă din plastic de 5 ml de unică folosință
  - 2 tamponare îmbibate în alcool medicinal, de unică folosință

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu Helixate NexGen.

Pulberea Helixate NexGen trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (2,5 ml apă pentru preparate injectabile), utilizând dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial steril furnizat. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă. Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele ce sunt administrate parenteral trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați Helixate NexGen dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbură.

După reconstituire, soluția va fi aspirată cu dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial în seringă sterilă de unică folosință (ambele furnizate). Helixate NexGen trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.

Pentru utilizare unică. Soluția neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/003

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 04 august 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### **2.1 Descriere generală**

Fiecare flacon conține 2000 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa). Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman..

### **2.2 Compoziția calitativă și cantitativă**

Un ml de Helixate NexGen 2000 UI conține aproximativ 400 UI (2000 UI/5,0 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a Helixate NexGen este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Doze**

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea

factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

#### Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg) × creșterea dorită a factorului VIII (% din normal) × 0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) =  $\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).

Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale</b>	<b>Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragie</b>  Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12-24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12-24 de ore timp de cel puțin 3-4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8-24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<b>Proceduri chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8-24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă.

Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

#### Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. Helixate NexGen conține o cantitate redusă de polisorbitat 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de Helixate NexGen per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Helixate NexGen la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

#### Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu Helixate NexGen eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Mod de administrare**

Administrare intravenoasă

Helixate NexGen trebuie injectat intravenos pe o durată de câteva minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

#### Perfuzie continuă

Helixate NexGen poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu concentrația soluției (UI/ml).

Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră și kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră și kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	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

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu Helixate NexGen. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune și arterială anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII este o complicație cunoscută a tratamentului pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei imunoglobuline IgG direcționate împotriva activității procoagulante a factorului VIII, a căror determinare cantitativă se exprimă în Unități Bethesda modificate (UB) per ml de plasmă utilizând testul modificat. Riscul de dezvoltare al inhibitorilor este corelat, printre altele, cu factorii genetici și cu expunerea la factorul VIII, atingând nivelul maxim în intervalul primelor 20 de zile de expunere. Rar, se pot dezvolta inhibitori după primele 100 de zile de expunere.

La pacienții tratați anterior timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat inhibitori în antecedente, s-au observat cazuri de reapariție a inhibitorilor (titru scăzut) după trecerea de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților

pentru apariția inhibitorilor după fiecare trecere de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente cu factor de coagulare VIII recombinant vor fi monitorizați cu atenție pentru determinarea dezvoltării inhibitorilor prin observații clinice și teste de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se reușește atingerea valorilor plasmatice anticipate ale activității factorului VIII sau în cazul în care sângerarea nu poate fi controlată cu o doză corespunzătoare, trebuie efectuate teste pentru a determina prezența inhibitorilor factorului VIII. La pacienții cu valori crescute ale inhibitorilor, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să nu fie eficient, și, în acest caz, trebuind luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Asistența medicală acordată acestor pacienți trebuie să fie coordonată de medici cu experiență privind tratamentul pacienților cu hemofilie și privind inhibitorii factorului VIII.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

#### Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

#### Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

#### Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează Helixate NexGen la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale Helixate NexGen cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

Nu au fost efectuate studii cu Helixate NexGen la animale, privitoare la funcția de reproducere.

#### Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea Helixate NexGen în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, Helixate NexGen va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Helixate NexGen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant, s-au observat reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice [(care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc)]. În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce progresul către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Pacienții cu hemofilia A pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII. Aceasta se poate manifesta sub forma unui răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat de hemofilie.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și la PTM)*		Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și în studiile după introducerea medicamentului pe piață) *		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețea)	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>					Disgeuzie

PNA = pacienți netratați anterior

PTA = pacienți tratați anterior

PTM = pacienți care au primit tratament minim

\* vezi punctele de mai jos

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Dezvoltarea inhibitorilor

S-a raportat dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați și tratați anterior (PNA / PTA) (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, s-a utilizat Helixate NexGen în tratamentul episoadelor hemoragice la 37 de pacienți netratați anterior (PNA) și 23 de pacienți copii și adolescenți cu tratament minim (PTM, definiți ca având un timp de expunere egal cu sau mai mic de 4 zile) cu FVIII rezidual:C < 2 UI/dl. Cinci din 37 (14%) pacienți PNA și 4 din 23 (17%) pacienți PTM tratați cu Helixate NexGen au dezvoltat inhibitori într-o perioadă de 20 de zile de expunere.



În total, 9 din 60 (15%) au dezvoltat inhibitori. Un pacient a fost pierdut din urmărire, iar un pacient a dezvoltat inhibitori în titru scăzut în timpul fazei de urmărire după încheierea studiului.

Într-un studiu observațional, incidența dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilia severă A, netratați anterior, a fost de 64/183 (37,7%) la administrarea Helixate NexGen (urmăriți până la 75 zile de expunere).

În studiile clinice cu 73 de pacienți tratați anterior (PTA, definiți ca având mai mult de 100 de zile de expunere), urmăriți timp de patru ani, nu s-au observat inhibitori de novo.

În studiile observaționale extinse post-autorizare cu Helixate NexGen, în care au fost incluși peste 1000 de pacienți, s-au observat următoarele: Mai puțin de 0,2% PTA au dezvoltat inhibitori de novo.

#### Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

#### Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatiche ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

#### Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofilicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea Helixate NexGen sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că Helixate NexGen poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru

prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că Helixate NexGen a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu Helixate NexGen, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru Helixate NexGen. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

#### Distribuție și eliminare

După administrarea Helixate NexGen, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat din plasmă, care are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru Helixate NexGen la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat Helixate NexGen în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale Helixate NexGen la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al Helixate NexGen, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor Helixate NexGen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Glicocol

Clorură de sodiu

Clorură de calciu

Histidină

Polisorbat 80

Sucroză

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6. Trebuie utilizate numai seturile de administrare furnizate, deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 3 ore la 30 grade în pungi din PVC pentru perfuzare continua. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare**

Fiecare ambalaj Helixate NexGen conține:

- un flacon cu pulbere (flacon a 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogen-butilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un flacon cu solvent (flacon a 6 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc clorbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un ambalaj suplimentar care conține:
  - 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 set pentru puncție venoasă
  - 1 seringă din plastic de 5 ml de unică folosință
  - 2 tampoane îmbibate în alcool medicinal, de unică folosință

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu Helixate NexGen.

Pulberea Helixate NexGen trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (5,0 ml apă pentru preparate injectabile), utilizând dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial steril furnizat. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă. Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele ce sunt administrate parenteral trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați Helixate NexGen dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbure.

După reconstituire, soluția va fi aspirată cu dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial în seringă sterilă de unică folosință (ambele furnizate). Helixate NexGen trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.

Pentru utilizare unică. Soluția neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 04 august 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### **2.1 Descriere generală**

Fiecare flacon conține 3000 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa). Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman..

### **2.2 Compoziția calitativă și cantitativă**

Un ml de Helixate NexGen 3000 UI conține aproximativ 600 UI (3000 UI/5,0 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a Helixate NexGen este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Doze**

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea

factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

#### Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg) × creșterea dorită a factorului VIII (% din normal) × 0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) = 
$$\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).

Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale</b>	<b>Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragie</b>  Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12-24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12-24 de ore timp de cel puțin 3-4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8-24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<b>Proceduri chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8-24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă.



Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

#### Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. Helixate NexGen conține o cantitate redusă de polisorbitat 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de Helixate NexGen per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Helixate NexGen la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

#### Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu Helixate NexGen eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### **Mod de administrare**

Administrare intravenoasă

Helixate NexGen trebuie injectat intravenos pe o durată de câteva minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

#### Perfuzie continuă

Helixate NexGen poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu concentrația soluției (UI/ml).

Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră si kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră si kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	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

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu Helixate NexGen. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune și arterială anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII este o complicație cunoscută a tratamentului pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei imunoglobuline IgG direcționate împotriva activității procoagulante a factorului VIII, a căror determinare cantitativă se exprimă în Unități Bethesda modificate (UB) per ml de plasmă utilizând testul modificat. Riscul de dezvoltare al inhibitorilor este corelat, printre altele, cu factorii genetici și cu expunerea la factorul VIII, atingând nivelul maxim în intervalul primelor 20 de zile de expunere. Rar, se pot dezvolta inhibitori după primele 100 de zile de expunere.

La pacienții tratați anterior timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat inhibitori în antecedente, s-au observat cazuri de reapariție a inhibitorilor (titru scăzut) după trecerea de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților

pentru apariția inhibitorilor după fiecare trecere de la un medicament cu factor VIII recombinant la altul.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente cu factor de coagulare VIII recombinant vor fi monitorizați cu atenție pentru determinarea dezvoltării inhibitorilor prin observații clinice și teste de laborator corespunzătoare. În cazul în care nu se reușește atingerea valorilor plasmatiche anticipate ale activității factorului VIII sau în cazul în care sângerarea nu poate fi controlată cu o doză corespunzătoare, trebuie efectuate teste pentru a determina prezența inhibitorilor factorului VIII. La pacienții cu valori crescute ale inhibitorilor, este posibil ca tratamentul cu factor VIII să nu fie eficient, și, în acest caz, trebuind luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Asistența medicală acordată acestor pacienți trebuie să fie coordonată de medici cu experiență privind tratamentul pacienților cu hemofilie și privind inhibitorii factorului VIII.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

#### Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

#### Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

#### Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează Helixate NexGen la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale Helixate NexGen cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea**

Nu au fost efectuate studii cu Helixate NexGen la animale, privitoare la funcția de reproducere.

#### Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea Helixate NexGen în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, Helixate NexGen va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Helixate NexGen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant, s-au observat reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice [(care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc)]. În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce progresul către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Pacienții cu hemofilia A pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII. Aceasta se poate manifesta sub forma unui răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat de hemofilie.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și la PTM)*		Formarea de inhibitori de factor VIII (raportată la PNA și în studiile după introducerea medicamentului pe piață) *		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețeață)	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>					Disgeuzie

PNA = pacienți netratați anterior

PTA = pacienți tratați anterior

PTM = pacienți care au primit tratament minim

\* vezi punctele de mai jos

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Dezvoltarea inhibitorilor

S-a raportat dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați și tratați anterior (PNA / PTA) (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, s-a utilizat Helixate NexGen în tratamentul episoadelor hemoragice la 37 de pacienți netratați anterior (PNA) și 23 de pacienți copii și adolescenți cu tratament minim (PTM, definiți ca având un timp de expunere egal cu sau mai mic de 4 zile) cu FVIII rezidual:C < 2 UI/dl. Cinci din 37 (14%) pacienți PNA și 4 din 23 (17%) pacienți PTM tratați cu Helixate NexGen au dezvoltat inhibitori într-o perioadă de 20 de zile de expunere.

În total, 9 din 60 (15%) au dezvoltat inhibitori. Un pacient a fost pierdut din urmărire, iar un pacient a dezvoltat inhibitori în titru scăzut în timpul fazei de urmărire după încheierea studiului.

Într-un studiu observațional, incidența dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilia severă A, netratați anterior, a fost de 64/183 (37,7%) la administrarea Helixate NexGen (urmăriți până la 75 zile de expunere).

În studiile clinice cu 73 de pacienți tratați anterior (PTA, definiți ca având mai mult de 100 de zile de expunere), urmăriți timp de patru ani, nu s-au observat inhibitori de novo.

În studiile observaționale extinse post-autorizare cu Helixate NexGen, în care au fost incluși peste 1000 de pacienți, s-au observat următoarele: Mai puțin de 0,2% PTA au dezvoltat inhibitori de novo.

#### Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

#### Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatiche ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

#### Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofilicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea Helixate NexGen sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

#### Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că Helixate NexGen poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru

prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

#### Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că Helixate NexGen a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu Helixate NexGen, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru Helixate NexGen. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

#### Distribuție și eliminare

După administrarea Helixate NexGen, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat din plasmă, care are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru Helixate NexGen la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat Helixate NexGen în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale Helixate NexGen la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al Helixate NexGen, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor Helixate NexGen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Glicocol

Clorură de sodiu

Clorură de calciu

Histidină

Polisorbat 80

Sucroză

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6. Trebuie utilizate numai seturile de administrare furnizate, deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 3 ore la 30 grade în pungi din PVC pentru perfuzare continua. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.



## **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare**

Fiecare ambalaj Helixate NexGen conține:

- un flacon cu pulbere (flacon a 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogen-butilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un flacon cu solvent (flacon a 6 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc clorbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- un ambalaj suplimentar care conține:
  - 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 set pentru puncție venoasă
  - 1 seringă din plastic de 5 ml de unică folosință
  - 2 tampoane îmbibate în alcool medicinal, de unică folosință

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu Helixate NexGen.

Pulberea Helixate NexGen trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (5,0 ml apă pentru preparate injectabile), utilizând dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial steril furnizat. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă. Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele ce sunt administrate parenteral trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați Helixate NexGen dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbure.

După reconstituire, soluția va fi aspirată cu dispozitivul de transfer cu filtru de tip Mix2Vial în seringă sterilă de unică folosință (ambele furnizate). Helixate NexGen trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.

Pentru utilizare unică. Soluția neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/005

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 04 august 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței biologice active

Bayer Corporation (posesorul licenței)  
Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley, CA 94710  
SUA

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață transmite rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament în conformitate cu cerințele prevăzute în lista cu datele de referință ale Uniunii (lista EURD), prevăzute la articolul 107c(7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web European pentru medicamente.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 250 UI (100 UI/ml după reconstituire).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbat 80, sucroză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, în doză unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei): .....

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Helixate NexGen 250



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Helixate NexGen 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

250 UI octocog alfa (100 UI/ml după reconstituire).

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU 2,5 ML APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru reconstituirea Helixate NexGen, a se vedea prospectul. A se utiliza tot conținutul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 500 UI (200 UI/ml după reconstituire).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbat 80, sucroză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, în doză unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei): .....

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Helixate NexGen 500

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Helixate NexGen 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 UI octocog alfa (200 UI/ml după reconstituire).

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU 2,5 ML APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru reconstituirea Helixate NexGen, a se vedea prospectul. A se utiliza tot conținutul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1000 UI (400 UI/ml după reconstituire).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbat 80, sucroză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, în doză unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei): .....

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Helixate NexGen 1000



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Helixate NexGen 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1000 UI octocog alfa (400 UI/ml după reconstituire).

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU 2,5 ML APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru reconstituirea Helixate NexGen, a se vedea prospectul. A se utiliza tot conținutul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 2000 UI (400 UI/ml după reconstituire).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbat 80, sucroză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon cu 5,0 ml apă pentru preparate injectabile.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, în doză unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei): .....

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Helixate NexGen 2000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Helixate NexGen 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2000 UI octocog alfa (400 UI/ml după reconstituire).

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU 5,0 ML APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru reconstituirea Helixate NexGen, a se vedea prospectul. A se utiliza tot conținutul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5,0 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Helixate NexGen 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 3000 UI (600 UI/ml după reconstituire).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbat 80, sucroză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon cu 5,0 ml apă pentru preparate injectabile.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, în doză unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei): .....

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/144/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Helixate NexGen 3000



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Helixate NexGen 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3000 UI octocog alfa (600 UI/ml după reconstituire).

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU 5,0 ML APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru reconstituirea Helixate NexGen, a se vedea prospectul. A se utiliza tot conținutul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5,0 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Helixate NexGen 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă** Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect (vezi pct. 4).

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Helixate NexGen 250 UI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 250 UI
3. Cum să utilizați Helixate NexGen 250 UI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Helixate NexGen 250 UI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Helixate NexGen 250 UI și pentru ce se utilizează**

Helixate NexGen 250 UI conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

Helixate NexGen este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Flaconul conține o pulbere sau pudră uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie, precum și apă pentru preparate injectabile, pentru reconstituirea conținutului flaconului.

Un flacon cu pulbere conține 250 UI (Unități Internaționale) de octocog alfa. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 100 UI/ml.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 250 UI**

##### **Nu utilizați Helixate NexGen 250**

- Dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la punctul 6 și finalul punctului 2*)
- Dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Helixate NexGen 250 UI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### **Aveți grijă deosebită când utilizați Helixate NexGen 250 UI**

- Dacă manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului.

- Este posibil ca medicul să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.
- Dacă hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să fi dezvoltat inhibitori de factor VIII, iar medicul dumneavoastră să considere necesar să vă efectueze teste pentru a confirma acest lucru. Inhibitorii de factor VIII sunt anticorpi sanguini care blochează activitatea factorului VIII pe care îl utilizați și îl face mai puțin eficace în prevenirea și controlul sângerării.
- Dacă anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- Dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă, pentru administrarea Helixate NexGen, veți avea nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

#### **Helixate NexGen 250 UI împreună cu alte medicamente**

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea Helixate NexGen 250 UI în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Helixate NexGen 250 UI conține sodiu**

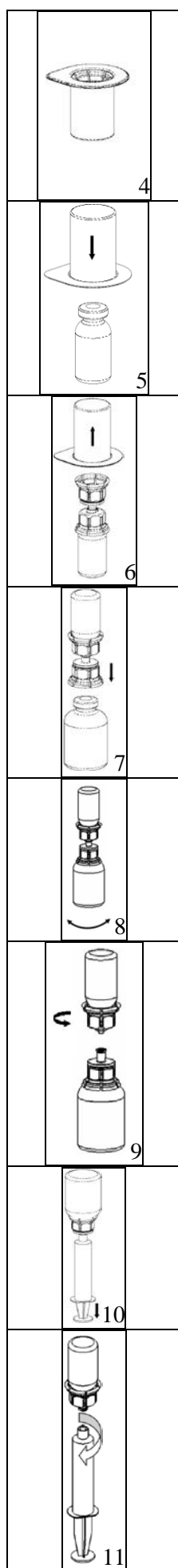
Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 23 mg de sodiu pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să utilizați Helixate NexGen 250 UI**

- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Acest medicament se administrează numai pe cale intravenoasă și trebuie să fie administrat în interval de 3 ore după reconstituire.
- Reconstituirea și administrarea se vor face numai în condiții aseptice (curățenie și lipsa contaminării cu microbi). Utilizați numai dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. Dacă aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

- Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.
- Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluții ce conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și considerați indicațiile de mai jos drept ghid:

## Reconstituire și administrare



1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.
2. Încălziți în mâini flaconul cu pulbere nedeschis și seringă cu solvent, până ajung la aproximativ temperatura corpului (să nu depășească 37°C).
3. Scoateți capacele flip-off ale flacoanelor cu medicament și solvent și curățați dopurile de cauciuc cu o soluție aseptică, lăsându-le să se usuce înainte de a deschide ambalajul cu Mix2Vial.
4. Deschideți ambalajul Mix2Vial, trăgând de capac. **Nu** scoateți Mix2Vial din ambalajul blisterului!
5. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață stabilă, curată, și țineți-l bine. Luați Mix2Vial fără a-l scoate din ambalajul blisterului și apăsați vârful capătului albastru al adaptorului **drept în jos**, prin dopul flaconului cu solvent.
6. Desfaceți cu grijă ambalajul blisterului de pe setul Mix2Vial ținându-l de margine și trăgând în sus, **în poziție verticală**. Asigurați-vă că trageți numai de ambalajul blisterului și nu de setul Mix2Vial.
7. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață stabilă și fermă. Răsturnați flaconul cu solvent cu setul Mix2Vial fixat pe el și apăsați vârful capătului adaptorului transparent **drept în jos**, prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.
8. Țineți setul Mix2Vial, cu o mână de partea în care este fixat flaconul cu medicament și cu cealaltă mână de partea în care este fixat cel cu solvent și deșurubați setul, despărțindu-l atent în două. Aruncați flaconul cu solvent împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial fixat pe el.
9. Rotiți ușor flaconul cu medicament cu adaptorul transparent fixat pe el, până când medicamentul se dizolvă complet. Nu agitați flaconul. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.
10. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. Cu flaconul cu medicament în poziție verticală, conectați seringă la fitting-ul Luer Lock al setului Mix2Vial. Introduceți aer în flaconul cu medicament.
11. Ținând pistonul seringii apăsat, întoarceți sistemul cu capul în jos și trageți soluția în seringă, trăgând pistonul încet înapoi.
12. După transferul soluției în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și detașați adaptorul transparent Mix2Vial de seringă. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.
13. Aplicați un garou.
14. Determinați locul injectării și pregătiți antiseptic.
15. Puncționați vena și fixați setul pentru puncție venoasă cu un plasture.
16. Lăsați sângele să curgă înapoi până la capătul deschis al setului de puncție venoasă și apoi atașați seringă cu soluția. Asigurați-vă că în seringă nu intră sânge.
17. Îndepărtați garoul.

18. Soluția trebuie injectată intravenos pe durata a câteva minute, menținând contactul vizual cu acul. Viteza de administrare trebuie să fie în funcție de confortul pacientului, dar nu mai repede decât viteza maximă de perfuzare de 2 ml/min.
19. Dacă va trebui administrată o altă doză, utilizați o nouă seringă cu medicament reconstituit conform indicațiilor de mai sus.
20. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsați puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul perfuzării.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de Helixate NexGen 250 UI pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt greutatea, severitatea hemofiliei, localizarea și gradul hemoragiei, nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați și nivelul necesar al factorului VIII.

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de des trebuie să o luați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge.

Medicul dumneavoastră va modifica doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

#### Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați Helixate NexGen 250 UI pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20-40 UI octocog alfa per kg, administrată la intervale de 2-3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

#### Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

#### Pacienții cu anticorpi anti factor VIII

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

#### Viteza de administrare

Acest medicament va fi injectat intravenos timp de câteva minute. Viteza de administrare va fi determinată de nivelul de confort al pacientului (viteza maximă de perfuzare: 2 ml/min).



### Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament.

În general, terapia de substituție cu Helixate NexGen 250 UI se desfășoară pe durata întregii vieți.

### **Dacă utilizați mai mult Helixate NexGen 250 UI decât trebuie**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult Helixate NexGen 250 UI decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Helixate NexGen 250 UI**

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu luați** o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă doriți să încetați să utilizați Helixate NexGen 250 UI**

**Nu încetați** să utilizați Helixate NexGen 250 UI fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

### Înregistrare

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați Helixate NexGen, să fie înregistrate denumirea și numărul de serie ale medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

#### **Foarte frecvente:**

pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții netratați anterior

#### **Frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 10

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu senzație de arsură, înroșire temporară)

#### **Mai puțin frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 100

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții tratați anterior

**Rare:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 1000

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- febră.

**Cu frecvență necunoscută:**

frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- disgeuzie

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de amețeală când vă ridicați în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Anticorpi (inhibitori)

Formarea anticorpilor neutralizatori ai factorului VIII (inhibitori) este o complicație cunoscută a tratamentului la pacienții cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru monitorizarea dezvoltării anticorpilor.

În timpul studiilor clinice, nici un pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Helixate NexGen 250 UI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

**Nu** refrigerati soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

**Nu** utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

**Nu** utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

**Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folșiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Helixate NexGen 250 UI**

#### Pulberea:

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant.

**Celelalte** componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbitat 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile, sterilă.

### **Cum arată Helixate NexGen 250 UI și conținutul ambalajului**

Helixate NexGen 250 UI se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj de Helixate NexGen 250 UI sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Helixate NexGen 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect (vezi pct. 4).

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Helixate NexGen 500 UI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 500 UI
3. Cum să utilizați Helixate NexGen 500 UI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Helixate NexGen 500 UI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Helixate NexGen 500 UI și pentru ce se utilizează

Helixate NexGen 500 UI conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

Helixate NexGen este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Flaconul conține o pulbere sau pudră uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie, precum și apă pentru preparate injectabile, pentru reconstituirea conținutului flaconului.

Un flacon cu pulbere conține 500 UI (Unități Internaționale) de octocog alfa. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 200 UI/ml.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 500 UI

##### Nu utilizați Helixate NexGen 500

- Dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la punctul 6 și finalul punctului 2*)
- Dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Helixate NexGen 500 UI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Aveți grijă deosebită când utilizați Helixate NexGen 500 UI

- Dacă manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului.

- Este posibil ca medicul să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.
- Dacă hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să fi dezvoltat inhibitori de factor VIII, iar medicul dumneavoastră să considere necesar să vă efectueze teste pentru a confirma acest lucru. Inhibitorii de factor VIII sunt anticorpi sanguini care blochează activitatea factorului VIII pe care îl utilizați și îl face mai puțin eficace în prevenirea și controlul sângerării.
- Dacă anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- Dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă, pentru administrarea Helixate NexGen, veți avea nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

#### **Helixate NexGen 500 UI împreună cu alte medicamente**

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea Helixate NexGen 500 UI în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Helixate NexGen 500 UI conține sodiu**

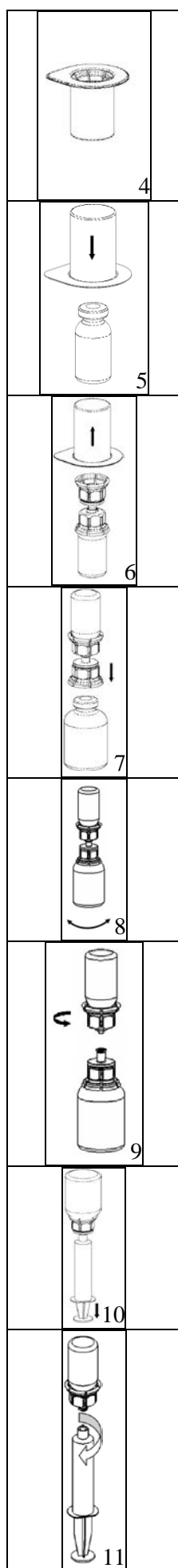
Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 23 mg de sodiu pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să utilizați Helixate NexGen 500 UI**

- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Acest medicament se administrează numai pe cale intravenoasă și trebuie să fie administrat în interval de 3 ore după reconstituire.
- Reconstituirea și administrarea se vor face numai în condiții aseptice (curățenie și lipsa contaminării cu microbi). Utilizați numai dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. Dacă aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

- Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.
- Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluții ce conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și considerați indicațiile de mai jos drept ghid:

## Reconstituire și administrare



1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.
2. Încălziți în mâini flaconul cu pulbere nedeschis și seringă cu solvent, până ajung la aproximativ temperatura corpului (să nu depășească 37°C).
3. Scoateți capacele flip-off ale flacoanelor cu medicament și solvent și curățați dopurile de cauciuc cu o soluție aseptică, lăsându-le să se usuce înainte de a deschide ambalajul cu Mix2Vial.
4. Deschideți ambalajul Mix2Vial, trăgând de capac. **Nu** scoateți Mix2Vial din ambalajul blisterului!
5. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață stabilă, curată, și țineți-l bine. Luați Mix2Vial fără a-l scoate din ambalajul blisterului și apăsați vârful capătului albastru al adaptorului **drept în jos**, prin dopul flaconului cu solvent.
6. Desfaceți cu grijă ambalajul blisterului de pe setul Mix2Vial ținându-l de margine și trăgând în sus, **în poziție verticală**. Asigurați-vă că trageți numai de ambalajul blisterului și nu de setul Mix2Vial.
7. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață stabilă și fermă. Răsturnați flaconul cu solvent cu setul Mix2Vial fixat pe el și apăsați vârful capătului adaptorului transparent **drept în jos**, prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.
8. Țineți setul Mix2Vial, cu o mână de partea în care este fixat flaconul cu medicament și cu cealaltă mână de partea în care este fixat cel cu solvent și deșurubați setul, despărțindu-l atent în două. Aruncați flaconul cu solvent împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial fixat pe el.
9. Rotiți ușor flaconul cu medicament cu adaptorul transparent fixat pe el, până când medicamentul se dizolvă complet. Nu agitați flaconul. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.
10. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. Cu flaconul cu medicament în poziție verticală, conectați seringă la fitting-ul Luer Lock al setului Mix2Vial. Introduceți aer în flaconul cu medicament.
11. Ținând pistonul seringii apăsat, întoarceți sistemul cu capul în jos și trageți soluția în seringă, trăgând pistonul încet înapoi.
12. După transferul soluției în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și detașați adaptorul transparent Mix2Vial de seringă. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.
13. Aplicați un garou.
14. Determinați locul injectării și pregătiți antiseptic.
15. Puncționați vena și fixați setul pentru puncție venoasă cu un plasture.
16. Lăsați sângele să curgă înapoi până la capătul deschis al setului de puncție venoasă și apoi atașați seringă cu soluția. Asigurați-vă că în seringă nu intră sânge.
17. Îndepărtați garoul.



18. Soluția trebuie injectată intravenos pe durata a câteva minute, menținând contactul vizual cu acul. Viteza de administrare trebuie să fie în funcție de confortul pacientului, dar nu mai repede decât viteza maximă de perfuzare de 2 ml/min.
19. Dacă va trebui administrată o altă doză, utilizați o nouă seringă cu medicament reconstituit conform indicațiilor de mai sus.
20. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsăți puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul perfuzării.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de Helixate NexGen 500 UI pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt greutatea, severitatea hemofiliei, localizarea și gradul hemoragiei, nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați și nivelul necesar al factorului VIII.

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de des trebuie să o luați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge.

Medicul dumneavoastră va modifica doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

#### Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați Helixate NexGen 500 UI pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20-40 UI octocog alfa per kg, administrată la intervale de 2-3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

#### Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

#### Pacienții cu anticorpi anti factor VIII

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

#### Viteza de administrare

Acest medicament va fi injectat intravenos timp de câteva minute. Viteza de administrare va fi determinată de nivelul de confort al pacientului (viteza maximă de perfuzare: 2 ml/min).

### Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament.

În general, terapia de substituție cu Helixate NexGen 500 UI se desfășoară pe durata întregii vieți.

### **Dacă utilizați mai mult Helixate NexGen 500 UI decât trebuie**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult Helixate NexGen 500 UI decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Helixate NexGen 500 UI**

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu luați** o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă doriți să încetați să utilizați Helixate NexGen 500 UI**

**Nu încetați** să utilizați Helixate NexGen 500 UI fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

### Înregistrare

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați Helixate NexGen, să fie înregistrate denumirea și numărul de serie ale medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

#### **Foarte frecvente:**

pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții netratați anterior

#### **Frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 10

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu senzație de arsură, înroșire temporară)

#### **Mai puțin frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 100

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții tratați anterior

**Rare:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 1000

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- febră.

**Cu frecvență necunoscută:**

frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- disgeuzie

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de amețeală când vă ridicați în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Anticorpi (inhibitori)

Formarea anticorpilor neutralizatori ai factorului VIII (inhibitori) este o complicație cunoscută a tratamentului la pacienții cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru monitorizarea dezvoltării anticorpilor.

În timpul studiilor clinice, nici un pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Helixate NexGen 500 UI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

**Nu** refrigerati soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

**Nu** utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

**Nu** utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

**Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folșiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Helixate NexGen 500 UI**

#### Pulberea:

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant.

**Celelalte** componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbitat 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile, sterilă.

### **Cum arată Helixate NexGen 500 UI și conținutul ambalajului**

Helixate NexGen 500 UI se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj de Helixate NexGen 500 UI sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Helixate NexGen 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect (vezi pct. 4).

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Helixate NexGen 1000 UI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 1000 UI
3. Cum să utilizați Helixate NexGen 1000 UI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Helixate NexGen 1000 UI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Helixate NexGen 1000 UI și pentru ce se utilizează

Helixate NexGen 1000 UI conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

Helixate NexGen este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Flaconul conține o pulbere sau pudră uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie, precum și apă pentru preparate injectabile, pentru reconstituirea conținutului flaconului.

Un flacon cu pulbere conține 1000 UI (Unități Internaționale) de octocog alfa. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 400 UI/ml.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 1000 UI

##### Nu utilizați Helixate NexGen 1000

- Dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la punctul 6 și finalul punctului 2*)
- Dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Helixate NexGen 1000 UI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Aveți grijă deosebită când utilizați Helixate NexGen 1000 UI

- Dacă manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului.

- Este posibil ca medicul să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.
- Dacă hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să fi dezvoltat inhibitori de factor VIII, iar medicul dumneavoastră să considere necesar să vă efectueze teste pentru a confirma acest lucru. Inhibitorii de factor VIII sunt anticorpi sanguini care blochează activitatea factorului VIII pe care îl utilizați și îl face mai puțin eficace în prevenirea și controlul sângerării.
- Dacă anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- Dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă, pentru administrarea Helixate NexGen, veți avea nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

#### **Helixate NexGen 1000 UI împreună cu alte medicamente**

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea Helixate NexGen 1000 UI în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Helixate NexGen 1000 UI conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 23 mg de sodiu pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

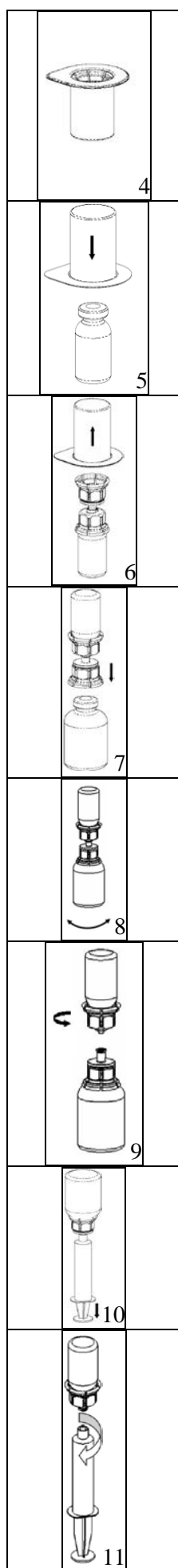
### **3. Cum să utilizați Helixate NexGen 1000 UI**

- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Acest medicament se administrează numai pe cale intravenoasă și trebuie să fie administrat în interval de 3 ore după reconstituire.
- Reconstituirea și administrarea se vor face numai în condiții aseptice (curățenie și lipsa contaminării cu microbi). Utilizați numai dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. Dacă aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

- Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.
- Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluții ce conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și considerați indicațiile de mai jos drept ghid:



## Reconstituire și administrare



1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.
2. Încălziți în mâini flaconul cu pulbere nedeschis și seringă cu solvent, până ajung la aproximativ temperatura corpului (să nu depășească 37°C).
3. Scoateți capacele flip-off ale flacoanelor cu medicament și solvent și curățați dopurile de cauciuc cu o soluție aseptică, lăsându-le să se usuce înainte de a deschide ambalajul cu Mix2Vial.
4. Deschideți ambalajul Mix2Vial, trăgând de capac. **Nu** scoateți Mix2Vial din ambalajul blisterului!
5. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață stabilă, curată, și țineți-l bine. Luați Mix2Vial fără a-l scoate din ambalajul blisterului și apăsați vârful capătului albastru al adaptorului **drept în jos**, prin dopul flaconului cu solvent.
6. Desfaceți cu grijă ambalajul blisterului de pe setul Mix2Vial ținându-l de margine și trăgând în sus, **în poziție verticală**. Asigurați-vă că trageți numai de ambalajul blisterului și nu de setul Mix2Vial.
7. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață stabilă și fermă. Răsturnați flaconul cu solvent cu setul Mix2Vial fixat pe el și apăsați vârful capătului adaptorului transparent **drept în jos**, prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.
8. Țineți setul Mix2Vial, cu o mână de partea în care este fixat flaconul cu medicament și cu cealaltă mână de partea în care este fixat cel cu solvent și deșurubați setul, despărțindu-l atent în două. Aruncați flaconul cu solvent împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial fixat pe el.
9. Rotiți ușor flaconul cu medicament cu adaptorul transparent fixat pe el, până când medicamentul se dizolvă complet. Nu agitați flaconul. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.
10. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. Cu flaconul cu medicament în poziție verticală, conectați seringă la fitting-ul Luer Lock al setului Mix2Vial. Introduceți aer în flaconul cu medicament.
11. Ținând pistonul seringii apăsat, întoarceți sistemul cu capul în jos și trageți soluția în seringă, trăgând pistonul încet înapoi.
12. După transferul soluției în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și detașați adaptorul transparent Mix2Vial de seringă. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.
13. Aplicați un garou.
14. Determinați locul injectării și pregătiți antiseptic.
15. Puncționați vena și fixați setul pentru puncție venoasă cu un plasture.
16. Lăsați sângele să curgă înapoi până la capătul deschis al setului de puncție venoasă și apoi atașați seringă cu soluția. Asigurați-vă că în seringă nu intră sânge.
17. Îndepărtați garoul.

18. Soluția trebuie injectată intravenos pe durata a câteva minute, menținând contactul vizual cu acul. Viteza de administrare trebuie să fie în funcție de confortul pacientului, dar nu mai repede decât viteza maximă de perfuzare de 2 ml/min.
19. Dacă va trebui administrată o altă doză, utilizați o nouă seringă cu medicament reconstituit conform indicațiilor de mai sus.
20. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsați puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul perfuzării.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de Helixate NexGen 1000 UI pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt greutatea, severitatea hemofiliei, localizarea și gradul hemoragiei, nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați și nivelul necesar al factorului VIII.

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de des trebuie să o luați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge.

Medicul dumneavoastră va modifica doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

#### Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați Helixate NexGen 1000 UI pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20-40 UI octocog alfa per kg, administrată la intervale de 2-3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

#### Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

#### Pacienții cu anticorpi anti factor VIII

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

#### Viteza de administrare

Acest medicament va fi injectat intravenos timp de câteva minute. Viteza de administrare va fi determinată de nivelul de confort al pacientului (viteza maximă de perfuzare: 2 ml/min).

### Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament.

În general, terapia de substituție cu Helixate NexGen 1000 UI se desfășoară pe durata întregii vieți.

### **Dacă utilizați mai mult Helixate NexGen 1000 UI decât trebuie**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult Helixate NexGen 1000 UI decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Helixate NexGen 1000 UI**

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu luați** o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă doriți să încetați să utilizați Helixate NexGen 1000 UI**

**Nu încetați** să utilizați Helixate NexGen 1000 UI fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

### Înregistrare

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați Helixate NexGen, să fie înregistrate denumirea și numărul de serie ale medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

#### **Foarte frecvente:**

pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții netratați anterior

#### **Frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 10

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu senzație de arsură, înroșire temporară)

#### **Mai puțin frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 100

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții tratați anterior

**Rare:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 1000

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- febră.

**Cu frecvență necunoscută:**

frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- disgeuzie

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de amețeală când vă ridicați în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Anticorpi (inhibitori)

Formarea anticorpilor neutralizatori ai factorului VIII (inhibitori) este o complicație cunoscută a tratamentului la pacienții cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru monitorizarea dezvoltării anticorpilor.

În timpul studiilor clinice, nici un pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Helixate NexGen 1000 UI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

**Nu** refrigerăți soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

**Nu** utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

**Nu** utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

**Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Helixate NexGen 1000 UI**

#### Pulberea:

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant.

**Celelalte** componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbitat 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile, sterilă.

### **Cum arată Helixate NexGen 1000 UI și conținutul ambalajului**

Helixate NexGen 1000 UI se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj de Helixate NexGen 1000 UI sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Helixate NexGen 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect (vezi pct. 4).

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Helixate NexGen 2000 UI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 2000 UI
3. Cum să utilizați Helixate NexGen 2000 UI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Helixate NexGen 2000 UI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Helixate NexGen 2000 UI și pentru ce se utilizează

Helixate NexGen 2000 UI conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

Helixate NexGen este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Flaconul conține o pulbere sau pudră uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie, precum și apă pentru preparate injectabile, pentru reconstituirea conținutului flaconului.

Un flacon cu pulbere conține 2000 UI (Unități Internaționale) de octocog alfa. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 400 UI/ml.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 2000 UI

##### Nu utilizați Helixate NexGen 2000

- Dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la punctul 6 și finalul punctului 2*)
- Dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Helixate NexGen 2000 UI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Aveți grijă deosebită când utilizați Helixate NexGen 2000 UI

- Dacă manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului.

- Este posibil ca medicul să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.
- Dacă hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să fi dezvoltat inhibitori de factor VIII, iar medicul dumneavoastră să considere necesar să vă efectueze teste pentru a confirma acest lucru. Inhibitorii de factor VIII sunt anticorpi sanguini care blochează activitatea factorului VIII pe care îl utilizați și îl face mai puțin eficace în prevenirea și controlul sângerării.
- Dacă anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- Dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă, pentru administrarea Helixate NexGen, veți avea nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

#### **Helixate NexGen 2000 UI împreună cu alte medicamente**

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea Helixate NexGen 2000 UI în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Helixate NexGen 2000 UI conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 23 mg de sodiu pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

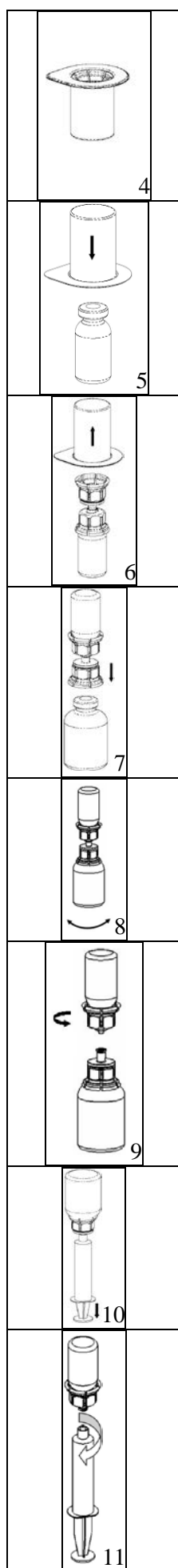
### **3. Cum să utilizați Helixate NexGen 2000 UI**

- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Acest medicament se administrează numai pe cale intravenoasă și trebuie să fie administrat în interval de 3 ore după reconstituire.
- Reconstituirea și administrarea se vor face numai în condiții aseptice (curățenie și lipsa contaminării cu microbi). Utilizați numai dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. Dacă aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.



- Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.
- Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluții ce conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și considerați indicațiile de mai jos drept ghid:

## Reconstituire și administrare



1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.
2. Încălziți în mâini flaconul cu pulbere nedeschis și seringă cu solvent, până ajung la aproximativ temperatura corpului (să nu depășească 37°C).
3. Scoateți capacele flip-off ale flacoanelor cu medicament și solvent și curățați dopurile de cauciuc cu o soluție aseptică, lăsându-le să se usuce înainte de a deschide ambalajul cu Mix2Vial.
4. Deschideți ambalajul Mix2Vial, trăgând de capac. **Nu** scoateți Mix2Vial din ambalajul blisterului!
5. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață stabilă, curată, și țineți-l bine. Luați Mix2Vial fără a-l scoate din ambalajul blisterului și apăsați vârful capătului albastru al adaptorului **drept în jos**, prin dopul flaconului cu solvent.
6. Desfaceți cu grijă ambalajul blisterului de pe setul Mix2Vial ținându-l de margine și trăgând în sus, **în poziție verticală**. Asigurați-vă că trageți numai de ambalajul blisterului și nu de setul Mix2Vial.
7. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață stabilă și fermă. Răsturnați flaconul cu solvent cu setul Mix2Vial fixat pe el și apăsați vârful capătului adaptorului transparent **drept în jos**, prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.
8. Țineți setul Mix2Vial, cu o mână de partea în care este fixat flaconul cu medicament și cu cealaltă mână de partea în care este fixat cel cu solvent și deșurubați setul, despărțindu-l atent în două. Aruncați flaconul cu solvent împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial fixat pe el.
9. Rotiți ușor flaconul cu medicament cu adaptorul transparent fixat pe el, până când medicamentul se dizolvă complet. Nu agitați flaconul. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.
10. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. Cu flaconul cu medicament în poziție verticală, conectați seringă la fitting-ul Luer Lock al setului Mix2Vial. Introduceți aer în flaconul cu medicament.
11. Ținând pistonul seringii apăsat, întoarceți sistemul cu capul în jos și trageți soluția în seringă, trăgând pistonul încet înapoi.
12. După transferul soluției în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și detașați adaptorul transparent Mix2Vial de seringă. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.
13. Aplicați un garou.
14. Determinați locul injectării și pregătiți antiseptic.
15. Puncționați vena și fixați setul pentru puncție venoasă cu un plasture.
16. Lăsați sângele să curgă înapoi până la capătul deschis al setului de puncție venoasă și apoi atașați seringă cu soluția. Asigurați-vă că în seringă nu intră sânge.
17. Îndepărtați garoul.

18. Soluția trebuie injectată intravenos pe durata a câteva minute, menținând contactul vizual cu acul. Viteza de administrare trebuie să fie în funcție de confortul pacientului, dar nu mai repede decât viteza maximă de perfuzare de 2 ml/min.
19. Dacă va trebui administrată o altă doză, utilizați o nouă seringă cu medicament reconstituit conform indicațiilor de mai sus.
20. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsați puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul perfuzării.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de Helixate NexGen 2000 UI pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt greutatea, severitatea hemofiliei, localizarea și gradul hemoragiei, nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați și nivelul necesar al factorului VIII.

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de des trebuie să o luați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge.

Medicul dumneavoastră va modifica doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

#### Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați Helixate NexGen 2000 UI pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20-40 UI octocog alfa per kg, administrată la intervale de 2-3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

#### Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

#### Pacienții cu anticorpi anti factor VIII

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

#### Viteza de administrare

Acest medicament va fi injectat intravenos timp de câteva minute. Viteza de administrare va fi determinată de nivelul de confort al pacientului (viteza maximă de perfuzare: 2 ml/min).

### Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament.

În general, terapia de substituție cu Helixate NexGen 2000 UI se desfășoară pe durata întregii vieți.

### **Dacă utilizați mai mult Helixate NexGen 2000 UI decât trebuie**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult Helixate NexGen 2000 UI decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Helixate NexGen 2000 UI**

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu luați** o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă doriți să încetați să utilizați Helixate NexGen 2000 UI**

**Nu încetați** să utilizați Helixate NexGen 2000 UI fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

### Înregistrare

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați Helixate NexGen, să fie înregistrate denumirea și numărul de serie ale medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

#### **Foarte frecvente:**

pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții netratați anterior

#### **Frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 10

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu senzație de arsură, înroșire temporară)

#### **Mai puțin frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 100

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții tratați anterior

**Rare:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 1000

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- febră.

**Cu frecvență necunoscută:**

frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- disgeuzie

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de amețeală când vă ridicați în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Anticorpi (inhibitori)

Formarea anticorpilor neutralizatori ai factorului VIII (inhibitori) este o complicație cunoscută a tratamentului la pacienții cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru monitorizarea dezvoltării anticorpilor.

În timpul studiilor clinice, nici un pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Helixate NexGen 2000 UI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

**Nu** refrigerati soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

**Nu** utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

**Nu** utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

**Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Helixate NexGen 2000 UI**

#### Pulberea:

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant.

**Celelalte** componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbitat 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile, sterilă.

### **Cum arată Helixate NexGen 2000 UI și conținutul ambalajului**

Helixate NexGen 2000 UI se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj de Helixate NexGen 2000 UI sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Helixate NexGen 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect (vezi pct. 4).

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Helixate NexGen 3000 UI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 3000 UI
3. Cum să utilizați Helixate NexGen 3000 UI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Helixate NexGen 3000 UI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Helixate NexGen 3000 UI și pentru ce se utilizează

Helixate NexGen 3000 UI conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

Helixate NexGen este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Flaconul conține o pulbere sau pudră uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie, precum și apă pentru preparate injectabile, pentru reconstituirea conținutului flaconului.

Un flacon cu pulbere conține 3000 UI (Unități Internaționale) de octocog alfa. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține 600 UI/ml.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Helixate NexGen 3000 UI

##### Nu utilizați Helixate NexGen 3000

- Dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la punctul 6 și finalul punctului 2*)
- Dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Helixate NexGen 3000 UI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Aveți grijă deosebită când utilizați Helixate NexGen 3000 UI

- Dacă manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului.



- Este posibil ca medicul să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.
- Dacă hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să fi dezvoltat inhibitori de factor VIII, iar medicul dumneavoastră să considere necesar să vă efectueze teste pentru a confirma acest lucru. Inhibitorii de factor VIII sunt anticorpi sanguini care blochează activitatea factorului VIII pe care îl utilizați și îl face mai puțin eficace în prevenirea și controlul sângerării.
- Dacă anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- Dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă, pentru administrarea Helixate NexGen, veți avea nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

#### **Helixate NexGen 3000 UI împreună cu alte medicamente**

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea Helixate NexGen 3000 UI în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **Helixate NexGen 3000 UI conține sodiu**

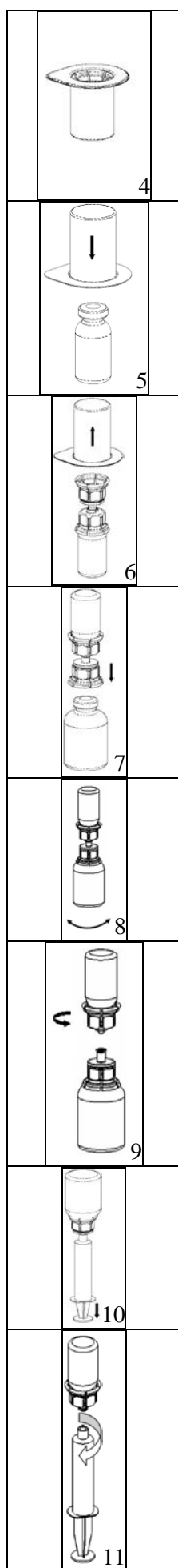
Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 23 mg de sodiu pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să utilizați Helixate NexGen 3000 UI**

- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Acest medicament se administrează numai pe cale intravenoasă și trebuie să fie administrat în interval de 3 ore după reconstituire.
- Reconstituirea și administrarea se vor face numai în condiții aseptice (curățenie și lipsa contaminării cu microbi). Utilizați numai dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. Dacă aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

- Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul Mix2Vial.
- Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluții ce conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și considerați indicațiile de mai jos drept ghid:

## Reconstituire și administrare



1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.
2. Încălziți în mâini flaconul cu pulbere nedeschis și seringă cu solvent, până ajung la aproximativ temperatura corpului (să nu depășească 37°C).
3. Scoateți capacele flip-off ale flacoanelor cu medicament și solvent și curățați dopurile de cauciuc cu o soluție aseptică, lăsându-le să se usuce înainte de a deschide ambalajul cu Mix2Vial.
4. Deschideți ambalajul Mix2Vial, trăgând de capac. **Nu** scoateți Mix2Vial din ambalajul blisterului!
5. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață stabilă, curată, și țineți-l bine. Luați Mix2Vial fără a-l scoate din ambalajul blisterului și apăsați vârful capătului albastru al adaptorului **drept în jos**, prin dopul flaconului cu solvent.
6. Desfaceți cu grijă ambalajul blisterului de pe setul Mix2Vial ținându-l de margine și trăgând în sus, **în poziție verticală**. Asigurați-vă că trageți numai de ambalajul blisterului și nu de setul Mix2Vial.
7. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață stabilă și fermă. Răsturnați flaconul cu solvent cu setul Mix2Vial fixat pe el și apăsați vârful capătului adaptorului transparent **drept în jos**, prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.
8. Țineți setul Mix2Vial, cu o mână de partea în care este fixat flaconul cu medicament și cu cealaltă mână de partea în care este fixat cel cu solvent și deșurubați setul, despărțindu-l atent în două. Aruncați flaconul cu solvent împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial fixat pe el.
9. Rotiți ușor flaconul cu medicament cu adaptorul transparent fixat pe el, până când medicamentul se dizolvă complet. Nu agitați flaconul. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau decolorări. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.
10. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. Cu flaconul cu medicament în poziție verticală, conectați seringă la fitting-ul Luer Lock al setului Mix2Vial. Introduceți aer în flaconul cu medicament.
11. Ținând pistonul seringii apăsat, întoarceți sistemul cu capul în jos și trageți soluția în seringă, trăgând pistonul încet înapoi.
12. După transferul soluției în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și detașați adaptorul transparent Mix2Vial de seringă. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.
13. Aplicați un garou.
14. Determinați locul injectării și pregătiți antiseptic.
15. Puncționați vena și fixați setul pentru puncție venoasă cu un plasture.
16. Lăsați sângele să curgă înapoi până la capătul deschis al setului de puncție venoasă și apoi atașați seringă cu soluția. Asigurați-vă că în seringă nu intră sânge.
17. Îndepărtați garoul.

18. Soluția trebuie injectată intravenos pe durata a câteva minute, menținând contactul vizual cu acul. Viteza de administrare trebuie să fie în funcție de confortul pacientului, dar nu mai repede decât viteza maximă de perfuzare de 2 ml/min.
19. Dacă va trebui administrată o altă doză, utilizați o nouă seringă cu medicament reconstituit conform indicațiilor de mai sus.
20. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsăți puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul perfuzării.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de Helixate NexGen 3000 UI pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt greutatea, severitatea hemofiliei, localizarea și gradul hemoragiei, nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați și nivelul necesar al factorului VIII.

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de des trebuie să o luați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge.

Medicul dumneavoastră va modifica doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

#### Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați Helixate NexGen 3000 UI pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20-40 UI octocog alfa per kg, administrată la intervale de 2-3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

#### Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

#### Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

#### Pacienții cu anticorpi anti factor VIII

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

#### Viteza de administrare

Acest medicament va fi injectat intravenos timp de câteva minute. Viteza de administrare va fi determinată de nivelul de confort al pacientului (viteza maximă de perfuzare: 2 ml/min).

#### Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament.

În general, terapia de substituție cu Helixate NexGen 3000 UI se desfășoară pe durata întregii vieți.

#### **Dacă utilizați mai mult Helixate NexGen 3000 UI decât trebuie**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult Helixate NexGen 3000 UI decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să utilizați Helixate NexGen 3000 UI**

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu luați** o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă doriți să încetați să utilizați Helixate NexGen 3000 UI**

**Nu încetați** să utilizați Helixate NexGen 3000 UI fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

#### Înregistrare

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați Helixate NexGen, să fie înregistrate denumirea și numărul de serie ale medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

#### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

##### **Foarte frecvente:**

pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții netratați anterior

##### **Frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 10

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu senzație de arsură, înroșire temporară)

##### **Mai puțin frecvente:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 100

- formarea de anticorpi de neutralizare la factorul VIII (inhibitori) la pacienții tratați anterior

**Rare:**

pot afecta cel mult 1 utilizator din 1000

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicăți în picioare)
- febră.

**Cu frecvență necunoscută:**

frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- disgeuzie

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de amețeală când vă ridicăți în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Anticorpi (inhibitori)

Formarea anticorpilor neutralizatori ai factorului VIII (inhibitori) este o complicație cunoscută a tratamentului la pacienții cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru monitorizarea dezvoltării anticorpilor.

În timpul studiilor clinice, nici un pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Helixate NexGen 3000 UI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

**Nu** refrigerati soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

**Nu** utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

**Nu** utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

**Nu** aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Helixate NexGen 3000 UI**

#### Pulberea:

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant.

**Celelalte** componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbitat 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile, sterilă.

### **Cum arată Helixate NexGen 3000 UI și conținutul ambalajului**

Helixate NexGen 3000 UI se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj de Helixate NexGen 3000 UI sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Germania

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>