

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 250 UI di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa).

Il fattore VIII umano della coagulazione viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml di Helixate NexGen contiene circa 100 UI (250 UI / 2,5 ml) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in Unità Internazionali (UI).

L'attività specifica di Helixate NexGen è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente incolore.

Il prodotto ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

Questo medicinale è indicato per adulti, adolescenti e bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in UI, che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII.

L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in UI (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

- I. UI necessarie = peso corporeo (kg) × aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) × 0,5
- II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

la dose, la frequenza e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, presenza di inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita (come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali)	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia		
<i>Minore</i> inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	a) Mediante infusione in bolo Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ottenga un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl). b) Mediante infusione continua Aumentare l'attività del Fattore VIII prima dell'intervento chirurgico con un'infusione iniziale in bolo e far seguire immediatamente un'infusione continua (in UI/kg/h) per almeno 7 giorni, effettuando un aggiustamento della dose in base alla clearance giornaliera del paziente e dei livelli di Fattore VIII desiderati.

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite

l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando emivite e recuperi diversi.

Infusione continua

Per il calcolo della velocità d'infusione iniziale, l'eliminazione può essere calcolata costruendo una curva di decadimento prima dell'intervento oppure partendo da un valore medio della popolazione (3,0-3,5 ml/h/kg) e poi effettuando il relativo aggiustamento.

Velocità di infusione (in UI/kg/h) = clearance (in ml/h/kg) × il livello desiderato di Fattore VIII (in UI/ml).

Per l'infusione continua, la stabilità clinica ed in vitro è stata dimostrata usando pompe portatili con serbatoio in PVC. Helixate NexGen contiene un basso livello di polisorbato 80 come eccipiente, che notoriamente aumenta la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) da materiali di polivinil-cloruro (PVC). Questo elemento dev'essere preso in considerazione nel caso di una somministrazione mediante infusione continua.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi abituali sono da 20 a 40 UI di Helixate NexGen per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le somministrazioni più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Helixate NexGen sono state stabilite nei bambini di tutte le età. I dati sono stati ottenuti da studi clinici su 61 bambini sotto i 6 anni di età e da studi non interventistici su bambini di tutte le età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con Helixate NexGen. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Helixate NexGen dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di iniezione: 2 ml/min).

Infusione continua

Helixate NexGen può essere infuso mediante infusione continua. La velocità d'infusione deve essere calcolata in base all'eliminazione (clearance) ed al livello desiderato di Fattore VIII
Esempio: per un paziente del peso di 75 kg con una clearance di 3 ml/h/kg, la velocità d'infusione iniziale dovrebbe essere di 3 UI/h/kg per ottenere un livello di FVIII del 100%. Per il calcolo dei ml/ora, moltiplicare la velocità d'infusione in UI/h/kg per i kg di peso corporeo/concentrazione della soluzione (UI/ml).

Esempio di calcolo della velocità d'infusione per un'infusione continua dopo un'iniziale infusione in bolo

	Livello plasmatico desiderato di FVIII	Velocità di infusione UI/h/kg	Velocità di infusione per paziente di 75 kg ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Concentrazioni della soluzione di rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

In condizioni di clearance accelerata, come durante emorragie imponenti o danno esteso dei tessuti durante gli interventi chirurgici, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate.

Dopo le prime 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere ricalcolata ogni giorno, usando l'equazione per lo stato stazionario con il livello misurato di FVIII e la velocità d'infusione, con la seguente equazione: clearance = velocità di infusione/livello attuale di FVIII.

Durante l'infusione continua, la sacca d'infusione deve essere cambiata ogni 24 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Helixate NexGen. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo e di criceto e proteine umane diverse dal fattore VIII (vedere paragrafo 5.1).

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono solitamente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma usando il test modificato. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII e, tra gli altri, a fattori genetici; questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione.

Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati dopo il passaggio da un prodotto con Fattore VIII ad un altro, in pazienti precedentemente trattati, con più di 100 giorni di esposizione e con anamnesi positiva per lo sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per lo sviluppo di inibitori a seguito di un qualsiasi cambio di prodotto.

In generale tutti i pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività di fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitore di fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori è possibile che la terapia con fattore VIII non sia efficace e devono essere valutate altre opzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici esperti nel trattamento dell'emofilia e nella gestione degli inibitori del fattore VIII.

Infusione continua

In uno studio clinico sull'uso dell'infusione continua in chirurgia, è stata impiegata l'eparina per prevenire le tromboflebiti nella sede dell'infusione com'è di norma necessario per qualsiasi altra forma di infusione endovenosa di lunga durata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino ed è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente almeno allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati ed osservati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministri Helixate NexGen a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni di Helixate NexGen con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Helixate NexGen.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento Helixate NexGen deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helixate NexGen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate con i medicinali a base di fattore VIII ricombinante e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi grave (shock incluso). In particolare le reazioni relative alla pelle possono avvenire comunemente, mentre una progressione verso una severa anafilassi (incluso lo shock) è considerata rara.

I pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII. Questa circostanza può manifestarsi come risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro emofilico specializzato.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PUP e MTP)*		Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PTP negli studi clinici e Post Marketing)*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito d'infusione		Reazione febbrile correlata all'infusione (piressia)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità della cute (prurito, orticaria ed eruzione cutanea)		Reazioni di ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica, nausea, alterazione della pressione arteriosa e capogiro)	
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia

PUP = pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*)

PTP = pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*)

MTP = pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*)

* vedere sezione seguente

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sviluppo di inibitori

È stata segnalata la formazione di inibitori in pazienti non trattati e trattati in precedenza (*previously untreated/treated patients*, PUP/PTP) (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, Helixate NexGen è stato impiegato nel trattamento di episodi di sanguinamento in 37 pazienti non trattati in precedenza (PUPs) ed in 23 pazienti pediatrici minimamente trattati (MTPs, ovvero che hanno avuto meno di 4 giorni di esposizione) con un FVIII:C residua < 2 IU/dl. Cinque dei 37 pazienti PUP (14%) e 4 dei 23 pazienti MTP (17%) trattati con Helixate NexGen, hanno sviluppato inibitori nei primi 20 giorni di esposizione. Complessivamente, 9 pazienti su 60 (15%) hanno sviluppato inibitori. Un paziente è stato perso al follow up e un paziente ha sviluppato un inibitore a basso titolo durante il periodo di follow up dello studio.

In uno studio osservazionale, l'incidenza della formazione di inibitori in pazienti affetti da emofilia A grave non trattati in precedenza, è stata di 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (follow-up fino a 75 giorni di esposizione).

Negli studi clinici, non è stato segnalato sviluppo di inibitori "de-novo" in 73 pazienti precedentemente trattati (PTP che hanno avuto più di 100 giorni di esposizione) seguiti per 4 anni. Negli studi osservazionali, post-registrazione, su larga scala, condotti con Helixate NexGen, che hanno coinvolto più di 1000 pazienti, è stato osservato che: meno dello 0,2% di PTP ha sviluppato inibitori "de novo".

Popolazione pediatrica

Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano identici a quanto osservato in tutti i gruppi della popolazione, ad eccezione della formazione di inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02B D02.

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Effetti farmacodinamici

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di Helixate NexGen sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

Infusione continua

In uno studio clinico effettuato con pazienti adulti affetti da emofilia A e sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, è stato dimostrato che Helixate NexGen può essere utilizzato per l'infusione continua in chirurgia (in fase preoperatoria, durante l'intervento ed in fase postoperatoria). In questo studio è stata utilizzata eparina per la prevenzione della tromboflebite nella sede di infusione, come per qualsiasi altra infusione endovenosa a lunga durata.

Ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità di proteine murine e proteine di criceto presenti in tracce nella preparazione. Sussiste tuttavia, in pazienti particolarmente predisposti, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti, ad es. alle quantità di proteine murine e di criceto presenti in tracce nella preparazione (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Induzione dell'immunotolleranza (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunotolleranza sono stati ottenuti in pazienti affetti da emofilia A che avevano sviluppato inibitori contro il FVIII. E' stata fatta una rassegna retrospettiva su 40 pazienti e 39 pazienti sono stati inclusi in uno studio clinico prospettico promosso dallo sperimentatore. I dati hanno mostrato che Helixate NexGen è stato utilizzato per l'induzione dell'immunotolleranza. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunotolleranza, le emorragie potevano nuovamente essere prevenute o controllate con Helixate NexGen e il paziente poteva proseguire il trattamento profilattico come terapia di mantenimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per Helixate NexGen. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione di Helixate NexGen, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per Helixate NexGen per l'infusione in bolo sono: tempo medio di permanenza [MRT (0 - 48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h. La clearance media al basale di 14 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore con infusione continua è di 188 ml/h che corrisponde a 3,0 ml/h/kg (range di 1.6-4.6 ml/h/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per Helixate NexGen negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di Helixate NexGen, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di Helixate NexGen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glicina
Sodio cloruro
Calcio cloruro
Istidina
Polisorbato 80
Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Tuttavia durante gli studi *in vitro* è stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 30°C in sacche di PVC per infusione continua. Dopo ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 3 ore in studi *in vitro*.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il prodotto confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del prodotto termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla parte superiore della confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Helixate NexGen contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)

- un flaconcino di solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 kit di travaso con filtro 20/20
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 ml
 - 2 tamponi alcolici monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Helixate NexGen.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il set di travaso con filtro, Mix2Vial, sterile fornito con la confezione. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare Helixate NexGen se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il set di trasferimento con filtro Mix2Vial nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione). Helixate NexGen deve essere ricostituito e somministrato con i componenti forniti in ogni confezione.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.

Esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2000

Data del rinnovo più recente: 06 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 500 UI di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa).

Il fattore VIII umano della coagulazione viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml di Helixate NexGen contiene circa 200 UI (500 UI / 2,5 ml) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in Unità Internazionali (UI).

L'attività specifica di Helixate NexGen è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente incolore.

Il prodotto ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

Questo medicinale è indicato per adulti, adolescenti e bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in UI, che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII.

L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in UI (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

I. UI necessarie = peso corporeo (kg) × aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) × 0,5

II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

la dose, la frequenza e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, presenza di inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita (come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali)	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia		
<i>Minore</i> inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	a) Mediante infusione in bolo Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ottenga un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl). b) Mediante infusione continua Aumentare l'attività del Fattore VIII prima dell'intervento chirurgico con un'infusione iniziale in bolo e far seguire immediatamente un'infusione continua (in UI/kg/h) per almeno 7 giorni, effettuando un aggiustamento della dose in base alla clearance giornaliera del paziente e dei livelli di Fattore VIII desiderati.

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite

l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando emivite e recuperi diversi.

Infusione continua

Per il calcolo della velocità d'infusione iniziale, l'eliminazione può essere calcolata costruendo una curva di decadimento prima dell'intervento oppure partendo da un valore medio della popolazione (3,0-3,5 ml/h/kg) e poi effettuando il relativo aggiustamento.

Velocità di infusione (in UI/kg/h) = clearance (in ml/h/kg) × il livello desiderato di Fattore VIII (in UI/ml).

Per l'infusione continua, la stabilità clinica ed in vitro è stata dimostrata usando pompe portatili con serbatoio in PVC. Helixate NexGen contiene un basso livello di polisorbato 80 come eccipiente, che notoriamente aumenta la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) da materiali di polivinil-cloruro (PVC). Questo elemento dev'essere preso in considerazione nel caso di una somministrazione mediante infusione continua.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi abituali sono da 20 a 40 UI di Helixate NexGen per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le somministrazioni più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Helixate NexGen sono state stabilite nei bambini di tutte le età. I dati sono stati ottenuti da studi clinici su 61 bambini sotto i 6 anni di età e da studi non interventistici su bambini di tutte le età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con Helixate NexGen. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Helixate NexGen dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di iniezione: 2 ml/min).

Infusione continua

Helixate NexGen può essere infuso mediante infusione continua. La velocità d'infusione deve essere calcolata in base all'eliminazione (clearance) ed al livello desiderato di Fattore VIII

Esempio: per un paziente del peso di 75 kg con una clearance di 3 ml/h/kg, la velocità d'infusione iniziale dovrebbe essere di 3 UI/h/kg per ottenere un livello di FVIII del 100%. Per il calcolo dei ml/ora, moltiplicare la velocità d'infusione in UI/h/kg per i kg di peso corporeo/concentrazione della soluzione (UI/ml).

Esempio di calcolo della velocità d'infusione per un'infusione continua dopo un'iniziale infusione in bolo

	Livello plasmatico desiderato di FVIII	Velocità di infusione UI/h/kg	Velocità di infusione per paziente di 75 kg ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Concentrazioni della soluzione di rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

In condizioni di clearance accelerata, come durante emorragie imponenti o danno esteso dei tessuti durante gli interventi chirurgici, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate. Dopo le prime 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere ricalcolata ogni giorno, usando l'equazione per lo stato stazionario con il livello misurato di FVIII e la velocità d'infusione, con la seguente equazione: clearance = velocità di infusione/livello attuale di FVIII. Durante l'infusione continua, la sacca d'infusione deve essere cambiata ogni 24 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Helixate NexGen. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo e di criceto e proteine umane diverse dal fattore VIII (vedere paragrafo 5.1).

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono solitamente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma usando il test modificato. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII e, tra gli altri, a fattori genetici; questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione.

Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati dopo il passaggio da un prodotto con Fattore VIII ad un altro, in pazienti precedentemente trattati, con più di 100 giorni di esposizione e con anamnesi positiva per lo sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per lo sviluppo di inibitori a seguito di un qualsiasi cambio di prodotto.

In generale tutti i pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività di fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitore di fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori è possibile che la terapia con fattore VIII non sia efficace e devono essere valutate altre opzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici esperti nel trattamento dell'emofilia e nella gestione degli inibitori del fattore VIII.

Infusione continua

In uno studio clinico sull'uso dell'infusione continua in chirurgia, è stata impiegata l'eparina per prevenire le tromboflebiti nella sede dell'infusione com'è di norma necessario per qualsiasi altra forma di infusione endovenosa di lunga durata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino ed è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente almeno allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati ed osservati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministri Helixate NexGen a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni di Helixate NexGen con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Helixate NexGen.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento Helixate NexGen deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helixate NexGen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate con i medicinali a base di fattore VIII ricombinante e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi grave (shock incluso). In particolare le reazioni relative alla pelle possono avvenire comunemente, mentre una progressione verso una severa anafilassi (incluso lo shock) è considerata rara.

I pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII. Questa circostanza può manifestarsi come risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro emofilico specializzato.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PUP e MTP)*		Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PTP negli studi clinici e Post Marketing)*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito d'infusione		Reazione febbrile correlata all'infusione (piressia)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità della cute (prurito, orticaria ed eruzione cutanea)		Reazioni di ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica, nausea, alterazione della pressione arteriosa e capogiro)	
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia

PUP = pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*)

PTP = pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*)

MTP = pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*)

* vedere sezione seguente

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sviluppo di inibitori

È stata segnalata la formazione di inibitori in pazienti non trattati e trattati in precedenza (*previously untreated/treated patients*, PUP/PTP) (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, Helixate NexGen è stato impiegato nel trattamento di episodi di sanguinamento in 37 pazienti non trattati in precedenza (PUPs) ed in 23 pazienti pediatrici minimamente trattati (MTPs, ovvero che hanno avuto meno di 4 giorni di esposizione) con un FVIII:C residua < 2 IU/dl. Cinque dei 37 pazienti PUP (14%) e 4 dei 23 pazienti MTP (17%) trattati con Helixate NexGen, hanno sviluppato inibitori nei primi 20 giorni di esposizione. Complessivamente, 9 pazienti su 60 (15%) hanno sviluppato inibitori. Un paziente è stato perso al follow up e un paziente ha sviluppato un inibitore a basso titolo durante il periodo di follow up dello studio.

In uno studio osservazionale, l'incidenza della formazione di inibitori in pazienti affetti da emofilia A grave non trattati in precedenza, è stata di 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (follow-up fino a 75 giorni di esposizione).

Negli studi clinici, non è stato segnalato sviluppo di inibitori "de-novo" in 73 pazienti precedentemente trattati (PTP che hanno avuto più di 100 giorni di esposizione) seguiti per 4 anni. Negli studi osservazionali, post-registrazione, su larga scala, condotti con Helixate NexGen, che hanno coinvolto più di 1000 pazienti, è stato osservato che: meno dello 0,2% di PTP ha sviluppato inibitori "de novo".

Popolazione pediatrica

Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano identici a quanto osservato in tutti i gruppi della popolazione, ad eccezione della formazione di inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02B D02.

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Effetti farmacodinamici

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di Helixate NexGen sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

Infusione continua

In uno studio clinico effettuato con pazienti adulti affetti da emofilia A e sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, è stato dimostrato che Helixate NexGen può essere utilizzato per l'infusione continua in chirurgia (in fase preoperatoria, durante l'intervento ed in fase postoperatoria). In questo studio è stata utilizzata eparina per la prevenzione della tromboflebite nella sede di infusione, come per qualsiasi altra infusione endovenosa a lunga durata.

Ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità di proteine murine e proteine di criceto presenti in tracce nella preparazione. Sussiste tuttavia, in pazienti particolarmente predisposti, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti, ad es. alle quantità di proteine murine e di criceto presenti in tracce nella preparazione (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Induzione dell'immunotolleranza (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunotolleranza sono stati ottenuti in pazienti affetti da emofilia A che avevano sviluppato inibitori contro il FVIII. E' stata fatta una rassegna retrospettiva su 40 pazienti e 39 pazienti sono stati inclusi in uno studio clinico prospettico promosso dallo sperimentatore. I dati hanno mostrato che Helixate NexGen è stato utilizzato per l'induzione dell'immunotolleranza. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunotolleranza, le emorragie potevano nuovamente essere prevenute o controllate con Helixate NexGen e il paziente poteva proseguire il trattamento profilattico come terapia di mantenimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per Helixate NexGen. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione di Helixate NexGen, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per Helixate NexGen per l'infusione in bolo sono: tempo medio di permanenza [MRT (0 - 48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h. La clearance media al basale di 14 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore con infusione continua è di 188 ml/h che corrisponde a 3,0 ml/h/kg (range di 1.6-4.6 ml/h/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per Helixate NexGen negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di Helixate NexGen, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di Helixate NexGen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glicina
Sodio cloruro
Calcio cloruro
Istidina
Polisorbato 80
Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Tuttavia durante gli studi *in vitro* è stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 30°C in sacche di PVC per infusione continua. Dopo ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 3 ore in studi *in vitro*.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il prodotto confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del prodotto termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla parte superiore della confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Helixate NexGen contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)

- un flaconcino di solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 kit di travaso con filtro 20/20
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 ml
 - 2 tamponi alcolici monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Helixate NexGen.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il set di travaso con filtro, Mix2Vial, sterile fornito con la confezione. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare Helixate NexGen se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il set di trasferimento con filtro Mix2Vial nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione). Helixate NexGen deve essere ricostituito e somministrato con i componenti forniti in ogni confezione.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.

Esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2000

Data del rinnovo più recente: 06 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 1000 UI di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa).

Il fattore VIII umano della coagulazione viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml di Helixate NexGen contiene circa 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in Unità Internazionali (UI).

L'attività specifica di Helixate NexGen è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente incolore.

Il prodotto ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

Questo medicinale è indicato per adulti, adolescenti e bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in UI, che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII.

L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in UI (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

- I. UI necessarie = peso corporeo (kg) × aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) × 0,5
- II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

la dose, la frequenza e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, presenza di inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita (come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali)	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia		
<i>Minore</i> inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	a) Mediante infusione in bolo Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ottenga un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl). b) Mediante infusione continua Aumentare l'attività del Fattore VIII prima dell'intervento chirurgico con un'infusione iniziale in bolo e far seguire immediatamente un'infusione continua (in UI/kg/h) per almeno 7 giorni, effettuando un aggiustamento della dose in base alla clearance giornaliera del paziente e dei livelli di Fattore VIII desiderati.

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite

l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando emivite e recuperi diversi.

Infusione continua

Per il calcolo della velocità d'infusione iniziale, l'eliminazione può essere calcolata costruendo una curva di decadimento prima dell'intervento oppure partendo da un valore medio della popolazione (3,0-3,5 ml/h/kg) e poi effettuando il relativo aggiustamento.

Velocità di infusione (in UI/kg/h) = clearance (in ml/h/kg) × il livello desiderato di Fattore VIII (in UI/ml).

Per l'infusione continua, la stabilità clinica ed in vitro è stata dimostrata usando pompe portatili con serbatoio in PVC. Helixate NexGen contiene un basso livello di polisorbato 80 come eccipiente, che notoriamente aumenta la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) da materiali di polivinil-cloruro (PVC). Questo elemento dev'essere preso in considerazione nel caso di una somministrazione mediante infusione continua.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi abituali sono da 20 a 40 UI di Helixate NexGen per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le somministrazioni più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Helixate NexGen sono state stabilite nei bambini di tutte le età. I dati sono stati ottenuti da studi clinici su 61 bambini sotto i 6 anni di età e da studi non interventistici su bambini di tutte le età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con Helixate NexGen. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Helixate NexGen dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di iniezione: 2 ml/min).

Infusione continua

Helixate NexGen può essere infuso mediante infusione continua. La velocità d'infusione deve essere calcolata in base all'eliminazione (clearance) ed al livello desiderato di Fattore VIII
Esempio: per un paziente del peso di 75 kg con una clearance di 3 ml/h/kg, la velocità d'infusione iniziale dovrebbe essere di 3 UI/h/kg per ottenere un livello di FVIII del 100%. Per il calcolo dei ml/ora, moltiplicare la velocità d'infusione in UI/h/kg per i kg di peso corporeo/concentrazione della soluzione (UI/ml).

Esempio di calcolo della velocità d'infusione per un'infusione continua dopo un'iniziale infusione in bolo

	Livello plasmatico desiderato di FVIII	Velocità di infusione UI/h/kg	Velocità di infusione per paziente di 75 kg ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Concentrazioni della soluzione di rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

In condizioni di clearance accelerata, come durante emorragie imponenti o danno esteso dei tessuti durante gli interventi chirurgici, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate.

Dopo le prime 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere ricalcolata ogni giorno, usando l'equazione per lo stato stazionario con il livello misurato di FVIII e la velocità d'infusione, con la seguente equazione: clearance = velocità di infusione/livello attuale di FVIII.

Durante l'infusione continua, la sacca d'infusione deve essere cambiata ogni 24 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Helixate NexGen. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo e di criceto e proteine umane diverse dal fattore VIII (vedere paragrafo 5.1).

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono solitamente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma usando il test modificato. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII e, tra gli altri, a fattori genetici; questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione.

Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati dopo il passaggio da un prodotto con Fattore VIII ad un altro, in pazienti precedentemente trattati, con più di 100 giorni di esposizione e con anamnesi positiva per lo sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per lo sviluppo di inibitori a seguito di un qualsiasi cambio di prodotto.

In generale tutti i pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività di fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitore di fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori è possibile che la terapia con fattore VIII non sia efficace e devono essere valutate altre opzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici esperti nel trattamento dell'emofilia e nella gestione degli inibitori del fattore VIII.

Infusione continua

In uno studio clinico sull'uso dell'infusione continua in chirurgia, è stata impiegata l'eparina per prevenire le tromboflebiti nella sede dell'infusione com'è di norma necessario per qualsiasi altra forma di infusione endovenosa di lunga durata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino ed è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente almeno allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati ed osservati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministri Helixate NexGen a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni di Helixate NexGen con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Helixate NexGen.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento Helixate NexGen deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helixate NexGen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate con i medicinali a base di fattore VIII ricombinante e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi grave (shock incluso). In particolare le reazioni relative alla pelle possono avvenire comunemente, mentre una progressione verso una severa anafilassi (incluso lo shock) è considerata rara.

I pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII. Questa circostanza può manifestarsi come risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro emofilico specializzato.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PUP e MTP)*		Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PTP negli studi clinici e Post Marketing)*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito d'infusione		Reazione febbrile correlata all'infusione (piressia)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità della cute (prurito, orticaria ed eruzione cutanea)		Reazioni di ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica, nausea, alterazione della pressione arteriosa e capogiro)	
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia

PUP = pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*)

PTP = pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*)

MTP = pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*)

* vedere sezione seguente

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sviluppo di inibitori

È stata segnalata la formazione di inibitori in pazienti non trattati e trattati in precedenza (*previously untreated/treated patients*, PUP/PTP) (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, Helixate NexGen è stato impiegato nel trattamento di episodi di sanguinamento in 37 pazienti non trattati in precedenza (PUPs) ed in 23 pazienti pediatrici minimamente trattati (MTPs, ovvero che hanno avuto meno di 4 giorni di esposizione) con un FVIII:C residua < 2 IU/dl. Cinque dei 37 pazienti PUP (14%) e 4 dei 23 pazienti MTP (17%) trattati con Helixate NexGen, hanno sviluppato inibitori nei primi 20 giorni di esposizione. Complessivamente, 9 pazienti su 60 (15%) hanno sviluppato inibitori. Un paziente è stato perso al follow up e un paziente ha sviluppato un inibitore a basso titolo durante il periodo di follow up dello studio.

In uno studio osservazionale, l'incidenza della formazione di inibitori in pazienti affetti da emofilia A grave non trattati in precedenza, è stata di 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (follow-up fino a 75 giorni di esposizione).

Negli studi clinici, non è stato segnalato sviluppo di inibitori "de-novo" in 73 pazienti precedentemente trattati (PTP che hanno avuto più di 100 giorni di esposizione) seguiti per 4 anni. Negli studi osservazionali, post-registrazione, su larga scala, condotti con Helixate NexGen, che hanno coinvolto più di 1000 pazienti, è stato osservato che: meno dello 0,2% di PTP ha sviluppato inibitori "de novo".

Popolazione pediatrica

Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano identici a quanto osservato in tutti i gruppi della popolazione, ad eccezione della formazione di inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02B D02.

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Effetti farmacodinamici

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di Helixate NexGen sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

Infusione continua

In uno studio clinico effettuato con pazienti adulti affetti da emofilia A e sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, è stato dimostrato che Helixate NexGen può essere utilizzato per l'infusione continua in chirurgia (in fase preoperatoria, durante l'intervento ed in fase postoperatoria). In questo studio è stata utilizzata eparina per la prevenzione della tromboflebite nella sede di infusione, come per qualsiasi altra infusione endovenosa a lunga durata.

Ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità di proteine murine e proteine di criceto presenti in tracce nella preparazione. Sussiste tuttavia, in pazienti particolarmente predisposti, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti, ad es. alle quantità di proteine murine e di criceto presenti in tracce nella preparazione (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Induzione dell'immunotolleranza (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunotolleranza sono stati ottenuti in pazienti affetti da emofilia A che avevano sviluppato inibitori contro il FVIII. E' stata fatta una rassegna retrospettiva su 40 pazienti e 39 pazienti sono stati inclusi in uno studio clinico prospettico promosso dallo sperimentatore. I dati hanno mostrato che Helixate NexGen è stato utilizzato per l'induzione dell'immunotolleranza. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunotolleranza, le emorragie potevano nuovamente essere prevenute o controllate con Helixate NexGen e il paziente poteva proseguire il trattamento profilattico come terapia di mantenimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per Helixate NexGen. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione di Helixate NexGen, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per Helixate NexGen per l'infusione in bolo sono: tempo medio di permanenza [MRT (0 - 48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h. La clearance media al basale di 14 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore con infusione continua è di 188 ml/h che corrisponde a 3,0 ml/h/kg (range di 1.6-4.6 ml/h/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per Helixate NexGen negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di Helixate NexGen, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di Helixate NexGen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glicina
Sodio cloruro
Calcio cloruro
Istidina
Polisorbato 80
Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Tuttavia durante gli studi *in vitro* è stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 30°C in sacche di PVC per infusione continua. Dopo ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 3 ore in studi *in vitro*.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il prodotto confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del prodotto termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla parte superiore della confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Helixate NexGen contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)

- un flaconcino di solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 kit di travaso con filtro 20/20
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 ml
 - 2 tamponi alcolici monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Helixate NexGen.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il set di travaso con filtro, Mix2Vial, sterile fornito con la confezione. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare Helixate NexGen se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il set di trasferimento con filtro Mix2Vial nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione). Helixate NexGen deve essere ricostituito e somministrato con i componenti forniti in ogni confezione.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.

Esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2000

Data del rinnovo più recente: 06 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 2000 UI di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa).

Il fattore VIII umano della coagulazione viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml di Helixate NexGen contiene circa 400 UI (2000 UI / 5,0 ml) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in Unità Internazionali (UI).

L'attività specifica di Helixate NexGen è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente incolore.

Il prodotto ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

Questo medicinale è indicato per adulti, adolescenti e bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in UI, che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII.

L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in UI (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

- I. UI necessarie = peso corporeo (kg) × aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) × 0,5
- II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

la dose, la frequenza e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, presenza di inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita (come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali)	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia		
<i>Minore</i> inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	a) Mediante infusione in bolo Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ottenga un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl). b) Mediante infusione continua Aumentare l'attività del Fattore VIII prima dell'intervento chirurgico con un'infusione iniziale in bolo e far seguire immediatamente un'infusione continua (in UI/kg/h) per almeno 7 giorni, effettuando un aggiustamento della dose in base alla clearance giornaliera del paziente e dei livelli di Fattore VIII desiderati.

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite

l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando emivite e recuperi diversi.

Infusione continua

Per il calcolo della velocità d'infusione iniziale, l'eliminazione può essere calcolata costruendo una curva di decadimento prima dell'intervento oppure partendo da un valore medio della popolazione (3,0-3,5 ml/h/kg) e poi effettuando il relativo aggiustamento.

Velocità di infusione (in UI/kg/h) = clearance (in ml/h/kg) × il livello desiderato di Fattore VIII (in UI/ml).

Per l'infusione continua, la stabilità clinica ed in vitro è stata dimostrata usando pompe portatili con serbatoio in PVC. Helixate NexGen contiene un basso livello di polisorbato 80 come eccipiente, che notoriamente aumenta la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) da materiali di polivinil-cloruro (PVC). Questo elemento dev'essere preso in considerazione nel caso di una somministrazione mediante infusione continua.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi abituali sono da 20 a 40 UI di Helixate NexGen per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le somministrazioni più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Helixate NexGen sono state stabilite nei bambini di tutte le età. I dati sono stati ottenuti da studi clinici su 61 bambini sotto i 6 anni di età e da studi non interventistici su bambini di tutte le età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con Helixate NexGen. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Helixate NexGen dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di iniezione: 2 ml/min).

Infusione continua

Helixate NexGen può essere infuso mediante infusione continua. La velocità d'infusione deve essere calcolata in base all'eliminazione (clearance) ed al livello desiderato di Fattore VIII
Esempio: per un paziente del peso di 75 kg con una clearance di 3 ml/h/kg, la velocità d'infusione iniziale dovrebbe essere di 3 UI/h/kg per ottenere un livello di FVIII del 100%. Per il calcolo dei ml/ora, moltiplicare la velocità d'infusione in UI/h/kg per i kg di peso corporeo/concentrazione della soluzione (UI/ml).

Esempio di calcolo della velocità d'infusione per un'infusione continua dopo un'iniziale infusione in bolo

	Livello plasmatico desiderato di FVIII	Velocità di infusione UI/h/kg	Velocità di infusione per paziente di 75 kg ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Concentrazioni della soluzione di rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

In condizioni di clearance accelerata, come durante emorragie imponenti o danno esteso dei tessuti durante gli interventi chirurgici, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate. Dopo le prime 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere ricalcolata ogni giorno, usando l'equazione per lo stato stazionario con il livello misurato di FVIII e la velocità d'infusione, con la seguente equazione: clearance = velocità di infusione/livello attuale di FVIII. Durante l'infusione continua, la sacca d'infusione deve essere cambiata ogni 24 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Helixate NexGen. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo e di criceto e proteine umane diverse dal fattore VIII (vedere paragrafo 5.1).

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono solitamente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma usando il test modificato. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII e, tra gli altri, a fattori genetici; questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione.

Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati dopo il passaggio da un prodotto con Fattore VIII ad un altro, in pazienti precedentemente trattati, con più di 100 giorni di esposizione e con anamnesi positiva per lo sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per lo sviluppo di inibitori a seguito di un qualsiasi cambio di prodotto.

In generale tutti i pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività di fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitore di fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori è possibile che la terapia con fattore VIII non sia efficace e devono essere valutate altre opzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici esperti nel trattamento dell'emofilia e nella gestione degli inibitori del fattore VIII.

Infusione continua

In uno studio clinico sull'uso dell'infusione continua in chirurgia, è stata impiegata l'eparina per prevenire le tromboflebiti nella sede dell'infusione com'è di norma necessario per qualsiasi altra forma di infusione endovenosa di lunga durata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino ed è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente almeno allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati ed osservati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministri Helixate NexGen a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni di Helixate NexGen con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Helixate NexGen.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento Helixate NexGen deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helixate NexGen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate con i medicinali a base di fattore VIII ricombinante e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi grave (shock incluso). In particolare le reazioni relative alla pelle possono avvenire comunemente, mentre una progressione verso una severa anafilassi (incluso lo shock) è considerata rara.

I pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII. Questa circostanza può manifestarsi come risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro emofilico specializzato.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PUP e MTP)*		Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PTP negli studi clinici e Post Marketing)*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito d'infusione		Reazione febbrile correlata all'infusione (piressia)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità della cute (prurito, orticaria ed eruzione cutanea)		Reazioni di ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica, nausea, alterazione della pressione arteriosa e capogiro)	
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia

PUP = pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*)

PTP = pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*)

MTP = pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*)

* vedere sezione seguente

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sviluppo di inibitori

È stata segnalata la formazione di inibitori in pazienti non trattati e trattati in precedenza (*previously untreated/treated patients*, PUP/PTP) (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, Helixate NexGen è stato impiegato nel trattamento di episodi di sanguinamento in 37 pazienti non trattati in precedenza (PUPs) ed in 23 pazienti pediatrici minimamente trattati (MTPs, ovvero che hanno avuto meno di 4 giorni di esposizione) con un FVIII:C residua < 2 IU/dl. Cinque dei 37 pazienti PUP (14%) e 4 dei 23 pazienti MTP (17%) trattati con Helixate NexGen, hanno sviluppato inibitori nei primi 20 giorni di esposizione. Complessivamente, 9 pazienti su 60 (15%) hanno sviluppato inibitori. Un paziente è stato perso al follow up e un paziente ha sviluppato un inibitore a basso titolo durante il periodo di follow up dello studio.

In uno studio osservazionale, l'incidenza della formazione di inibitori in pazienti affetti da emofilia A grave non trattati in precedenza, è stata di 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (follow-up fino a 75 giorni di esposizione).

Negli studi clinici, non è stato segnalato sviluppo di inibitori "de-novo" in 73 pazienti precedentemente trattati (PTP che hanno avuto più di 100 giorni di esposizione) seguiti per 4 anni. Negli studi osservazionali, post-registrazione, su larga scala, condotti con Helixate NexGen, che hanno coinvolto più di 1000 pazienti, è stato osservato che: meno dello 0,2% di PTP ha sviluppato inibitori "de novo".

Popolazione pediatrica

Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano identici a quanto osservato in tutti i gruppi della popolazione, ad eccezione della formazione di inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02B D02.

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Effetti farmacodinamici

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di Helixate NexGen sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

Infusione continua

In uno studio clinico effettuato con pazienti adulti affetti da emofilia A e sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, è stato dimostrato che Helixate NexGen può essere utilizzato per l'infusione continua in chirurgia (in fase preoperatoria, durante l'intervento ed in fase postoperatoria). In questo studio è stata utilizzata eparina per la prevenzione della tromboflebite nella sede di infusione, come per qualsiasi altra infusione endovenosa a lunga durata.

Ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità di proteine murine e proteine di criceto presenti in tracce nella preparazione. Sussiste tuttavia, in pazienti particolarmente predisposti, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti, ad es. alle quantità di proteine murine e di criceto presenti in tracce nella preparazione (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Induzione dell'immunotolleranza (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunotolleranza sono stati ottenuti in pazienti affetti da emofilia A che avevano sviluppato inibitori contro il FVIII. E' stata fatta una rassegna retrospettiva su 40 pazienti e 39 pazienti sono stati inclusi in uno studio clinico prospettico promosso dallo sperimentatore. I dati hanno mostrato che Helixate NexGen è stato utilizzato per l'induzione dell'immunotolleranza. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunotolleranza, le emorragie potevano nuovamente essere prevenute o controllate con Helixate NexGen e il paziente poteva proseguire il trattamento profilattico come terapia di mantenimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per Helixate NexGen. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione di Helixate NexGen, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per Helixate NexGen per l'infusione in bolo sono: tempo medio di permanenza [MRT (0 - 48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h. La clearance media al basale di 14 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore con infusione continua è di 188 ml/h che corrisponde a 3,0 ml/h/kg (range di 1.6-4.6 ml/h/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per Helixate NexGen negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di Helixate NexGen, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di Helixate NexGen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glicina
Sodio cloruro
Calcio cloruro
Istidina
Polisorbato 80
Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Tuttavia durante gli studi *in vitro* è stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 30°C in sacche di PVC per infusione continua. Dopo ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 3 ore in studi *in vitro*.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il prodotto confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del prodotto termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla parte superiore della confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Helixate NexGen contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)

- un flaconcino di solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 kit di travaso con filtro 20/20
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 ml
 - 2 tamponi alcolici monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Helixate NexGen.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (5,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il set di travaso con filtro, Mix2Vial, sterile fornito con la confezione. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare Helixate NexGen se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il set di trasferimento con filtro Mix2Vial nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione). Helixate NexGen deve essere ricostituito e somministrato con i componenti forniti in ogni confezione.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.

Esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2000

Data del rinnovo più recente: 06 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 3000 UI di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa).

Il fattore VIII umano della coagulazione viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml di Helixate NexGen contiene circa 600 UI (3000 UI / 5,0 ml) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in Unità Internazionali (UI).

L'attività specifica di Helixate NexGen è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente incolore.

Il prodotto ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

Questo medicinale è indicato per adulti, adolescenti e bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in UI, che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII.

L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in UI (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

- I. UI necessarie = peso corporeo (kg) × aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) × 0,5
- II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

la dose, la frequenza e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, presenza di inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita (come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali)	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia		
<i>Minore</i> inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	a) Mediante infusione in bolo Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ottenga un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl). b) Mediante infusione continua Aumentare l'attività del Fattore VIII prima dell'intervento chirurgico con un'infusione iniziale in bolo e far seguire immediatamente un'infusione continua (in UI/kg/h) per almeno 7 giorni, effettuando un aggiustamento della dose in base alla clearance giornaliera del paziente e dei livelli di Fattore VIII desiderati.

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite

l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando emivite e recuperi diversi.

Infusione continua

Per il calcolo della velocità d'infusione iniziale, l'eliminazione può essere calcolata costruendo una curva di decadimento prima dell'intervento oppure partendo da un valore medio della popolazione (3,0-3,5 ml/h/kg) e poi effettuando il relativo aggiustamento.

Velocità di infusione (in UI/kg/h) = clearance (in ml/h/kg) × il livello desiderato di Fattore VIII (in UI/ml).

Per l'infusione continua, la stabilità clinica ed in vitro è stata dimostrata usando pompe portatili con serbatoio in PVC. Helixate NexGen contiene un basso livello di polisorbato 80 come eccipiente, che notoriamente aumenta la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) da materiali di polivinil-cloruro (PVC). Questo elemento dev'essere preso in considerazione nel caso di una somministrazione mediante infusione continua.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi abituali sono da 20 a 40 UI di Helixate NexGen per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le somministrazioni più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Helixate NexGen sono state stabilite nei bambini di tutte le età. I dati sono stati ottenuti da studi clinici su 61 bambini sotto i 6 anni di età e da studi non interventistici su bambini di tutte le età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con Helixate NexGen. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Helixate NexGen dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di iniezione: 2 ml/min).

Infusione continua

Helixate NexGen può essere infuso mediante infusione continua. La velocità d'infusione deve essere calcolata in base all'eliminazione (clearance) ed al livello desiderato di Fattore VIII
Esempio: per un paziente del peso di 75 kg con una clearance di 3 ml/h/kg, la velocità d'infusione iniziale dovrebbe essere di 3 UI/h/kg per ottenere un livello di FVIII del 100%. Per il calcolo dei ml/ora, moltiplicare la velocità d'infusione in UI/h/kg per i kg di peso corporeo/concentrazione della soluzione (UI/ml).

Esempio di calcolo della velocità d'infusione per un'infusione continua dopo un'iniziale infusione in bolo

	Livello plasmatico desiderato di FVIII	Velocità di infusione UI/h/kg	Velocità di infusione per paziente di 75 kg ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Concentrazioni della soluzione di rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

In condizioni di clearance accelerata, come durante emorragie imponenti o danno esteso dei tessuti durante gli interventi chirurgici, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate. Dopo le prime 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere ricalcolata ogni giorno, usando l'equazione per lo stato stazionario con il livello misurato di FVIII e la velocità d'infusione, con la seguente equazione: clearance = velocità di infusione/livello attuale di FVIII. Durante l'infusione continua, la sacca d'infusione deve essere cambiata ogni 24 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Helixate NexGen. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo e di criceto e proteine umane diverse dal fattore VIII (vedere paragrafo 5.1).

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono solitamente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma usando il test modificato. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII e, tra gli altri, a fattori genetici; questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione.

Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati dopo il passaggio da un prodotto con Fattore VIII ad un altro, in pazienti precedentemente trattati, con più di 100 giorni di esposizione e con anamnesi positiva per lo sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per lo sviluppo di inibitori a seguito di un qualsiasi cambio di prodotto.

In generale tutti i pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività di fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitore di fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori è possibile che la terapia con fattore VIII non sia efficace e devono essere valutate altre opzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici esperti nel trattamento dell'emofilia e nella gestione degli inibitori del fattore VIII.

Infusione continua

In uno studio clinico sull'uso dell'infusione continua in chirurgia, è stata impiegata l'eparina per prevenire le tromboflebiti nella sede dell'infusione com'è di norma necessario per qualsiasi altra forma di infusione endovenosa di lunga durata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino ed è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente almeno allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati ed osservati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogniqualvolta si somministrano Helixate NexGen a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni di Helixate NexGen con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Helixate NexGen.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento Helixate NexGen deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helixate NexGen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate con i medicinali a base di fattore VIII ricombinante e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi grave (shock incluso). In particolare le reazioni relative alla pelle possono avvenire comunemente, mentre una progressione verso una severa anafilassi (incluso lo shock) è considerata rara.

I pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII. Questa circostanza può manifestarsi come risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro emofilico specializzato.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PUP e MTP)*		Sviluppo di Inibitore del Fattore VIII (riportato in PTP negli studi clinici e Post Marketing)*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito d'infusione		Reazione febbrile correlata all'infusione (piressia)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità della cute (prurito, orticaria ed eruzione cutanea)		Reazioni di ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica, nausea, alterazione della pressione arteriosa e capogiro)	
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia

PUP = pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*)

PTP = pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*)

MTP = pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*)

* vedere sezione seguente

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sviluppo di inibitori

È stata segnalata la formazione di inibitori in pazienti non trattati e trattati in precedenza (*previously untreated/treated patients*, PUP/PTP) (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, Helixate NexGen è stato impiegato nel trattamento di episodi di sanguinamento in 37 pazienti non trattati in precedenza (PUPs) ed in 23 pazienti pediatriche minimamente trattati (MTPs, ovvero che hanno avuto meno di 4 giorni di esposizione) con un FVIII:C residua < 2 IU/dl. Cinque dei 37 pazienti PUP (14%) e 4 dei 23 pazienti MTP (17%) trattati con Helixate NexGen, hanno sviluppato inibitori nei primi 20 giorni di esposizione. Complessivamente, 9 pazienti su 60 (15%) hanno sviluppato inibitori. Un paziente è stato perso al follow up e un paziente ha sviluppato un inibitore a basso titolo durante il periodo di follow up dello studio.

In uno studio osservazionale, l'incidenza della formazione di inibitori in pazienti affetti da emofilia A grave non trattati in precedenza, è stata di 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (follow-up fino a 75 giorni di esposizione).

Negli studi clinici, non è stato segnalato sviluppo di inibitori "de-novo" in 73 pazienti precedentemente trattati (PTP che hanno avuto più di 100 giorni di esposizione) seguiti per 4 anni. Negli studi osservazionali, post-registrazione, su larga scala, condotti con Helixate NexGen, che hanno coinvolto più di 1000 pazienti, è stato osservato che: meno dello 0,2% di PTP ha sviluppato inibitori "de novo".

Popolazione pediatrica

Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano identici a quanto osservato in tutti i gruppi della popolazione, ad eccezione della formazione di inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02B D02.

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Effetti farmacodinamici

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di Helixate NexGen sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

Infusione continua

In uno studio clinico effettuato con pazienti adulti affetti da emofilia A e sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, è stato dimostrato che Helixate NexGen può essere utilizzato per l'infusione continua in chirurgia (in fase preoperatoria, durante l'intervento ed in fase postoperatoria). In questo studio è stata utilizzata eparina per la prevenzione della tromboflebite nella sede di infusione, come per qualsiasi altra infusione endovenosa a lunga durata.

Ipersensibilità

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità di proteine murine e proteine di criceto presenti in tracce nella preparazione. Sussiste tuttavia, in pazienti particolarmente predisposti, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti, ad es. alle quantità di proteine murine e di criceto presenti in tracce nella preparazione (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Induzione dell'immunotolleranza (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunotolleranza sono stati ottenuti in pazienti affetti da emofilia A che avevano sviluppato inibitori contro il FVIII. E' stata fatta una rassegna retrospettiva su 40 pazienti e 39 pazienti sono stati inclusi in uno studio clinico prospettico promosso dallo sperimentatore. I dati hanno mostrato che Helixate NexGen è stato utilizzato per l'induzione dell'immunotolleranza. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunotolleranza, le emorragie potevano nuovamente essere prevenute o controllate con Helixate NexGen e il paziente poteva proseguire il trattamento profilattico come terapia di mantenimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per Helixate NexGen. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione di Helixate NexGen, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per Helixate NexGen per l'infusione in bolo sono: tempo medio di permanenza [MRT (0 - 48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h. La clearance media al basale di 14 pazienti adulti sottoposti a chirurgia maggiore con infusione continua è di 188 ml/h che corrisponde a 3,0 ml/h/kg (range di 1.6-4.6 ml/h/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per Helixate NexGen negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di Helixate NexGen, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di Helixate NexGen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glicina
Sodio cloruro
Calcio cloruro
Istidina
Polisorbato 80
Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Tuttavia durante gli studi *in vitro* è stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 30°C in sacche di PVC per infusione continua. Dopo ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 3 ore in studi *in vitro*.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il prodotto confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del prodotto termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla parte superiore della confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Helixate NexGen contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)

- un flaconcino di solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 kit di travaso con filtro 20/20
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa monouso da 5 ml
 - 2 tamponi alcolici monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Helixate NexGen.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (5,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il set di travaso con filtro, Mix2Vial, sterile fornito con la confezione. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare Helixate NexGen se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il set di trasferimento con filtro Mix2Vial nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione). Helixate NexGen deve essere ricostituito e somministrato con i componenti forniti in ogni confezione.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.

Esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2000

Data del rinnovo più recente: 06 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Helixate NexGen 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 250 UI di octocog alfa (100 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per somministrazione singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25°C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione. Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE SE NECESSARIO

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Helixate NexGen 250

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Helixate NexGen 250 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

250 UI di octocog alfa (100 UI/ml dopo ricostituzione).

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO CON 2,5 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Helixate NexGen, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Helixate NexGen 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 500 UI di octocog alfa (200 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per somministrazione singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25°C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione. Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE SE NECESSARIO

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/002

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Helixate NexGen 500

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Helixate NexGen 500 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 UI di octocog alfa (200 UI/ml dopo ricostituzione).

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO CON 2,5 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Helixate NexGen, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Helixate NexGen 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 1000 UI di octocog alfa (400 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per somministrazione singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25°C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione. Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE SE NECESSARIO

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/003

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Helixate NexGen 1000

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Helixate NexGen 1000 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1000 UI di octocog alfa (400 UI/ml dopo ricostituzione).

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO CON 2,5 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Helixate NexGen, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Helixate NexGen 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 2000 UI di octocog alfa (400 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 5,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per somministrazione singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25°C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione. Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE SE NECESSARIO

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/004

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Helixate NexGen 2000

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Helixate NexGen 2000 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2000 UI di octocog alfa (400 UI/ml dopo ricostituzione).

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO CON 5,0 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Helixate NexGen, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5,0 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Helixate NexGen 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 3000 UI di octocog alfa (600 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 5,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per somministrazione singola.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25°C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione. Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE SE NECESSARIO

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/144/005

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Helixate NexGen 3000

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Helixate NexGen 3000 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3000 UI di octocog alfa (600 UI/ml dopo ricostituzione).

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO CON 5,0 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Helixate NexGen, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5,0 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Helixate NexGen 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Helixate NexGen 250 UI e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 250 UI
3. Come usare Helixate NexGen 250 UI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen 250 UI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Helixate NexGen 250 UI e a che cosa serve

Helixate NexGen 250 UI contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

Il flaconcino con la polvere contiene 250 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 100 UI/ml di octocog alfa.

2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 250 UI

Non usi Helixate NexGen 250 UI

- Se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2*).
- Se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Helixate NexGen 250 UI.

Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen 250 UI

- Se lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una

improvvisa reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

- Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di questo medicinale fornisca livelli adeguati di fattore VIII.
- Se la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale, consulti immediatamente il medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il medico potrebbe eseguire esami per confermare questa eventualità. Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando rendendolo meno efficace nel prevenire e controllare l'emorragia.
- Se lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- Se le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore, informi il medico o il farmacista.
- Se è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Helixate NexGen, il medico deve tenere conto del rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Altri medicinali e Helixate NexGen 250 UI

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

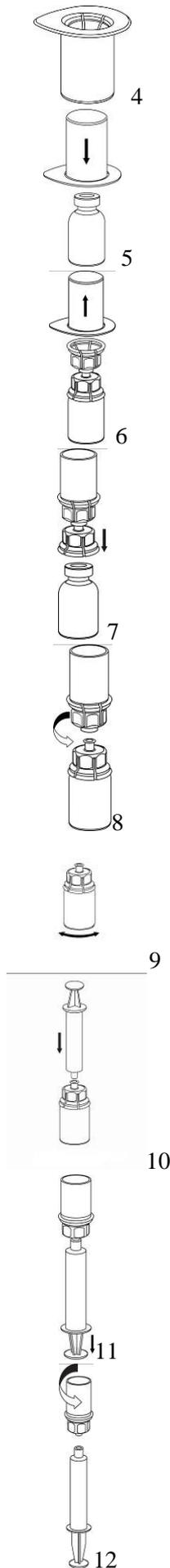
Helixate NexGen 250 UI contiene sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 23 mg di sodio per flaconcino, cioè è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Helixate NexGen 250 UI

- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
- Questo medicinale è previsto solo per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato entro 3 ore dopo la ricostituzione.
- Deve operare in condizioni antisettiche (cioè pulizia ed assenza di germi) nel corso della ricostituzione e della somministrazione. Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

- Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.
- Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non usare soluzioni torbide o che contengono particelle visibili. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



Ricostituzione e somministrazione

1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
3. Togliere la capsula protettiva dai flaconi contenenti il prodotto e il solvente. Pulire la superficie dei tappi di gomma con una soluzione antisettica e lasciarli asciugare prima dell'apertura della confezione del Mix2Vial.
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la copertura. **Non** togliere il Mix2Vial dal blister!
5. Riporre **il flaconcino contenente il solvente** su una superficie piana, pulire la superficie e tenere fermo il flacone. Prendere il Mix2Vial insieme con la sua confezione ed spingere la punta dell'adattatore **blu direttamente attraverso** il tappo del flacone contenente il solvente.
6. Rimuovere con cura il blister dal set Mix2Vial, tenendo il bordo e tirandolo **verticalmente** verso l'alto. Assicurarsi di togliere via solo il blister e non il set Mix2Vial.
7. Porre **il flacone** su di una superficie liscia e stabile. Capovolgere il flacone del solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore **trasparente attraverso** il tappo del flacone contenente il prodotto. Automaticamente il solvente defluirà nel flacone che contiene il prodotto.
8. Impugnare con una mano la parte del set Mix2Vial con il prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial con il solvente, e separare quindi in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario. Eliminare poi il flacone del solvente con attaccata l'adattatore blu Mix2Vial.
9. Ruotare delicatamente il flacone contenente il prodotto con attaccato l'adattatore trasparente fino a quando la sostanza è completamente disciolta. Non agitare. Prima della somministrazione, ispezionare il medicinale visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare le soluzioni torbide o contenenti particelle visibili.
10. Aspirare dell'aria in una siringa sterile vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale inserire la siringa nel Mix2Vial's Luer Lock avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flacone del prodotto.
11. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema ed aspirare la soluzione nella siringa, tirando indietro lentamente lo stantuffo.
12. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, tenere saldamente il cilindro della siringa (mantenendo il pistone rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario. Mantenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo fino a quando tutta l'aria sia fuoriuscita dalla siringa.
13. Applicare un laccio emostatico.
14. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo asettico.
15. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.

16. Permettere il ritorno di sangue alla estremità aperta del set per l'iniezione in vena e connettere la siringa contenente la soluzione. Accertarsi che non entri sangue nella siringa.
17. Rimuovere il laccio emostatico.
18. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

Trattamento del sanguinamento

La quantità di Helixate NexGen 250 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e la gravità dell'emorragia, se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il medico calolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico adatterà la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue particolari esigenze. In alcune circostanze, specialmente per la dose iniziale, può essere necessario un quantitativo di prodotto maggiore di quello calcolato.

Prevenzione del sanguinamento

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Esami di laboratorio

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Se il sanguinamento non viene controllato

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

Velocità di somministrazione

Questo medicinale deve essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

Durata del trattamento

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

Se usa più Helixate NexGen 250 UI di quanto deve

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen 250 UI di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

Se dimentica di usare Helixate NexGen 250 UI

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen 250 UI

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 250 UI senza consultare il medico.

Documentazione

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NexGen.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente. Consulti immediatamente il medico.**

Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

Molto comune:

può interessare più di 1 utilizzatore su 10

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente non trattati

Comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 10

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

Non comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 100

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente trattati

Raro:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

Non nota:

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- disgeusia

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica.

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente**

l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

Anticorpi (inibitori)

La formazione di anticorpi neutralizzanti il fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. Il medico può considerare opportuno condurre dei test per monitorarne lo sviluppo.

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Helixate NexGen 250 UI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul

flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Helixate NexGen 250 UI

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili, sterile.

Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen 250 UI e contenuto della confezione

Helixate NexGen 250 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di Helixate NexGen 250 UI.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

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: +36-1-213 4290

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Helixate NexGen 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Helixate NexGen 500 UI e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 500 UI
3. Come usare Helixate NexGen 500 UI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen 500 UI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Helixate NexGen 500 UI e a che cosa serve

Helixate NexGen 500 UI contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

Il flaconcino con la polvere contiene 500 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 200 UI/ml di octocog alfa.

2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 500 UI

Non usi Helixate NexGen 500 UI

- Se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2*).
- Se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Helixate NexGen 500 UI.

Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen 500 UI

- Se lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una

improvvisa reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

- Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di questo medicinale fornisca livelli adeguati di fattore VIII.
- Se la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale, consulti immediatamente il medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il medico potrebbe eseguire esami per confermare questa eventualità. Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando rendendolo meno efficace nel prevenire e controllare l'emorragia.
- Se lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- Se le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore, informi il medico o il farmacista.
- Se è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Helixate NexGen, il medico deve tenere conto del rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Altri medicinali e Helixate NexGen 500 UI

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

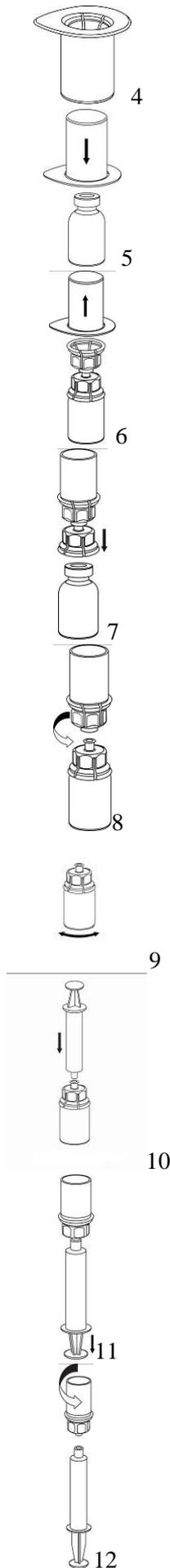
Helixate NexGen 500 UI contiene sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 23 mg di sodio per flaconcino, cioè è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Helixate NexGen 500 UI

- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
- Questo medicinale è previsto solo per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato entro 3 ore dopo la ricostituzione.
- Deve operare in condizioni antisettiche (cioè pulizia ed assenza di germi) nel corso della ricostituzione e della somministrazione. Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

- Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.
- Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non usare soluzioni torbide o che contengono particelle visibili. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



Ricostituzione e somministrazione

1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
3. Togliere la capsula protettiva dai flaconi contenenti il prodotto e il solvente. Pulire la superficie dei tappi di gomma con una soluzione antisettica e lasciarli asciugare prima dell'apertura della confezione del Mix2Vial.
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la copertura. **Non** togliere il Mix2Vial dal blister!
5. Riporre **il flaconcino contenente il solvente** su una superficie piana, pulire la superficie e tenere fermo il flacone. Prendere il Mix2Vial insieme con la sua confezione ed spingere la punta dell'adattatore **blu direttamente** attraverso il tappo del flacone contenente il solvente.
6. Rimuovere con cura il blister dal set Mix2Vial, tenendo il bordo e tirandolo **verticalmente** verso l'alto. Assicurarsi di togliere via solo il blister e non il set Mix2Vial.
7. Porre **il flacone** su di una superficie liscia e stabile. Capovolgere il flacone del solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore **trasparente attraverso** il tappo del flacone contenente il prodotto. Automaticamente il solvente defluirà nel flacone che contiene il prodotto.
8. Impugnare con una mano la parte del set Mix2Vial con il prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial con il solvente, e separare quindi in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario. Eliminare poi il flacone del solvente con attaccata l'adattatore blu Mix2Vial.
9. Ruotare delicatamente il flacone contenente il prodotto con attaccato l'adattatore trasparente fino a quando la sostanza è completamente disciolta. Non agitare. Prima della somministrazione, ispezionare il medicinale visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare le soluzioni torbide o contenenti particelle visibili.
10. Aspirare dell'aria in una siringa sterile vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale inserire la siringa nel Mix2Vial's Luer Lock avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flacone del prodotto.
11. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema ed aspirare la soluzione nella siringa, tirando indietro lentamente lo stantuffo.
12. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, tenere saldamente il cilindro della siringa (mantenendo il pistone rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario. Mantenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo fino a quando tutta l'aria sia fuoriuscita dalla siringa.
13. Applicare un laccio emostatico.
14. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo asettico.
15. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.

16. Permettere il ritorno di sangue alla estremità aperta del set per l'iniezione in vena e connettere la siringa contenente la soluzione. Accertarsi che non entri sangue nella siringa.
17. Rimuovere il laccio emostatico.
18. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

Trattamento del sanguinamento

La quantità di Helixate NexGen 500 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e la gravità dell'emorragia, se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il medico calolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico adatterà la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue particolari esigenze. In alcune circostanze, specialmente per la dose iniziale, può essere necessario un quantitativo di prodotto maggiore di quello calcolato.

Prevenzione del sanguinamento

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Esami di laboratorio

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Se il sanguinamento non viene controllato

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

Velocità di somministrazione

Questo medicinale deve essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

Durata del trattamento

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

Se usa più Helixate NexGen 500 UI di quanto deve

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen 500 UI di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

Se dimentica di usare Helixate NexGen 500 UI

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen 500 UI

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 500 UI senza consultare il medico.

Documentazione

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NexGen.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente. Consulti immediatamente il medico.**

Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

Molto comune:

può interessare più di 1 utilizzatore su 10

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente non trattati

Comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 10

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

Non comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 100

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente trattati

Raro:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

Non nota:

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- disgeusia

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica.

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente**

l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

Anticorpi (inibitori)

La formazione di anticorpi neutralizzanti il fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. Il medico può considerare opportuno condurre dei test per monitorarne lo sviluppo.

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Helixate NexGen 500 UI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul

flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Helixate NexGen 500 UI

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili, sterile.

Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen 500 UI e contenuto della confezione

Helixate NexGen 500 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di Helixate NexGen 500 UI.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

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: +36-1-213 4290

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Helixate NexGen 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Helixate NexGen 1000 UI e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 1000 UI
3. Come usare Helixate NexGen 1000 UI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen 1000 UI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Helixate NexGen 1000 UI e a che cosa serve

Helixate NexGen 1000 UI contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

Il flaconcino con la polvere contiene 1000 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 400 UI/ml di octocog alfa.

2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 1000 UI

Non usi Helixate NexGen 1000 UI

- Se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2*).
- Se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Helixate NexGen 1000 UI.

Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen 1000 UI

- Se lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una

improvvisa reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

- Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di questo medicinale fornisca livelli adeguati di fattore VIII.
- Se la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale, consulti immediatamente il medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il medico potrebbe eseguire esami per confermare questa eventualità. Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando rendendolo meno efficace nel prevenire e controllare l'emorragia.
- Se lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- Se le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore, informi il medico o il farmacista.
- Se è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Helixate NexGen, il medico deve tenere conto del rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Altri medicinali e Helixate NexGen 1000 UI

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

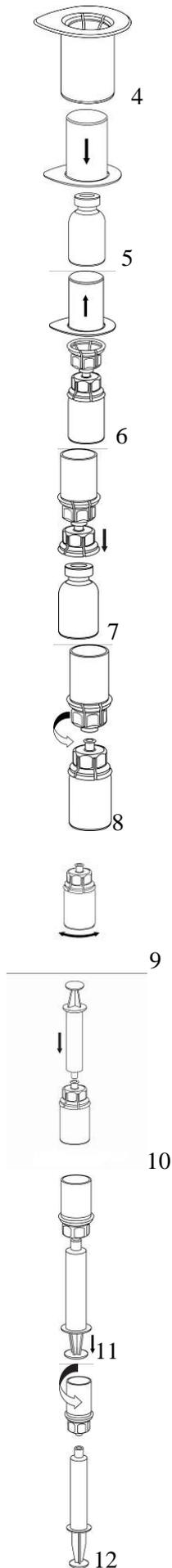
Helixate NexGen 1000 UI contiene sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 23 mg di sodio per flaconcino, cioè è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Helixate NexGen 1000 UI

- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
- Questo medicinale è previsto solo per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato entro 3 ore dopo la ricostituzione.
- Deve operare in condizioni antisettiche (cioè pulizia ed assenza di germi) nel corso della ricostituzione e della somministrazione. Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

- Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.
- Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non usare soluzioni torbide o che contengono particelle visibili. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



Ricostituzione e somministrazione

1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
3. Togliere la capsula protettiva dai flaconi contenenti il prodotto e il solvente. Pulire la superficie dei tappi di gomma con una soluzione antisettica e lasciarli asciugare prima dell'apertura della confezione del Mix2Vial.
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la copertura. **Non** togliere il Mix2Vial dal blister!
5. Riporre **il flaconcino contenente il solvente** su una superficie piana, pulire la superficie e tenere fermo il flacone. Prendere il Mix2Vial insieme con la sua confezione ed spingere la punta dell'adattatore **blu direttamente** attraverso il tappo del flacone contenente il solvente.
6. Rimuovere con cura il blister dal set Mix2Vial, tenendo il bordo e tirandolo **verticalmente** verso l'alto. Assicurarsi di togliere via solo il blister e non il set Mix2Vial.
7. Porre **il flacone** su di una superficie liscia e stabile. Capovolgere il flacone del solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore **trasparente attraverso** il tappo del flacone contenente il prodotto. Automaticamente il solvente defluirà nel flacone che contiene il prodotto.
8. Impugnare con una mano la parte del set Mix2Vial con il prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial con il solvente, e separare quindi in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario. Eliminare poi il flacone del solvente con attaccata l'adattatore blu Mix2Vial.
9. Ruotare delicatamente il flacone contenente il prodotto con attaccato l'adattatore trasparente fino a quando la sostanza è completamente disciolta. Non agitare. Prima della somministrazione, ispezionare il medicinale visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare le soluzioni torbide o contenenti particelle visibili.
10. Aspirare dell'aria in una siringa sterile vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale inserire la siringa nel Mix2Vial's Luer Lock avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flacone del prodotto.
11. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema ed aspirare la soluzione nella siringa, tirando indietro lentamente lo stantuffo.
12. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, tenere saldamente il cilindro della siringa (mantenendo il pistone rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario. Mantenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo fino a quando tutta l'aria sia fuoriuscita dalla siringa.
13. Applicare un laccio emostatico.
14. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo asettico.
15. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.

16. Permettere il ritorno di sangue alla estremità aperta del set per l'iniezione in vena e connettere la siringa contenente la soluzione. Accertarsi che non entri sangue nella siringa.
17. Rimuovere il laccio emostatico.
18. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

Trattamento del sanguinamento

La quantità di Helixate NexGen 1000 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e la gravità dell'emorragia, se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il medico calolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico adatterà la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue particolari esigenze. In alcune circostanze, specialmente per la dose iniziale, può essere necessario un quantitativo di prodotto maggiore di quello calcolato.

Prevenzione del sanguinamento

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Esami di laboratorio

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Se il sanguinamento non viene controllato

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

Velocità di somministrazione

Questo medicinale deve essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

Durata del trattamento

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

Se usa più Helixate NexGen 1000 UI di quanto deve

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen 1000 UI di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

Se dimentica di usare Helixate NexGen 1000 UI

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen 1000 UI

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 1000 UI senza consultare il medico.

Documentazione

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NexGen.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente**. **Consulti immediatamente il medico**.

Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

Molto comune:

può interessare più di 1 utilizzatore su 10

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente non trattati

Comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 10

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

Non comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 100

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente trattati

Raro:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

Non nota:

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- disgeusia

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica.

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente**

l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

Anticorpi (inibitori)

La formazione di anticorpi neutralizzanti il fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. Il medico può considerare opportuno condurre dei test per monitorarne lo sviluppo.

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Helixate NexGen 1000 UI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul

flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Helixate NexGen 1000 UI

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili, sterile.

Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen 1000 UI e contenuto della confezione

Helixate NexGen 1000 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di Helixate NexGen 1000 UI.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

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: +36-1-213 4290

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Helixate NexGen 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Helixate NexGen 2000 UI e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 2000 UI
3. Come usare Helixate NexGen 2000 UI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen 2000 UI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Helixate NexGen 2000 UI e a che cosa serve

Helixate NexGen 2000 UI contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

Il flaconcino con la polvere contiene 2000 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 400 UI/ml di octocog alfa.

2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 2000 UI

Non usi Helixate NexGen 2000 UI

- Se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2*).
- Se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Helixate NexGen 2000 UI.

Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen 2000 UI

- Se lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una

improvvisa reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

- Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di questo medicinale fornisca livelli adeguati di fattore VIII.
- Se la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale, consulti immediatamente il medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il medico potrebbe eseguire esami per confermare questa eventualità. Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando rendendolo meno efficace nel prevenire e controllare l'emorragia.
- Se lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- Se le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore, informi il medico o il farmacista.
- Se è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Helixate NexGen, il medico deve tenere conto del rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Altri medicinali e Helixate NexGen 2000 UI

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

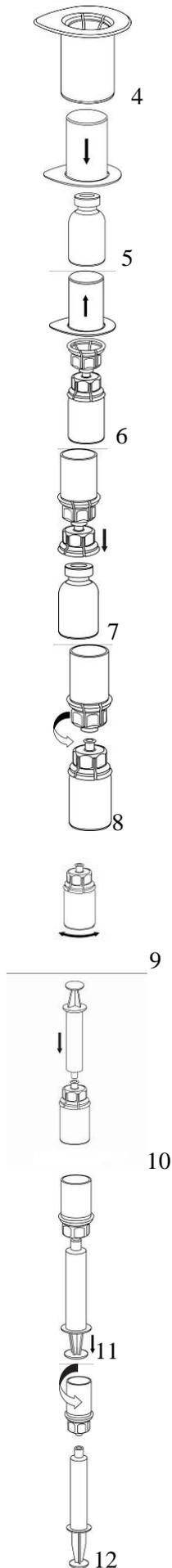
Helixate NexGen 2000 UI contiene sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 23 mg di sodio per flaconcino, cioè è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Helixate NexGen 2000 UI

- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
- Questo medicinale è previsto solo per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato entro 3 ore dopo la ricostituzione.
- Deve operare in condizioni antisettiche (cioè pulizia ed assenza di germi) nel corso della ricostituzione e della somministrazione. Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

- Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.
- Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non usare soluzioni torbide o che contengono particelle visibili. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



Ricostituzione e somministrazione

1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
3. Togliere la capsula protettiva dai flaconi contenenti il prodotto e il solvente. Pulire la superficie dei tappi di gomma con una soluzione antisettica e lasciarli asciugare prima dell'apertura della confezione del Mix2Vial.
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la copertura. **Non** togliere il Mix2Vial dal blister!
5. Riporre **il flaconcino contenente il solvente** su una superficie piana, pulire la superficie e tenere fermo il flacone. Prendere il Mix2Vial insieme con la sua confezione ed spingere la punta dell'adattatore **blu direttamente** attraverso il tappo del flacone contenente il solvente.
6. Rimuovere con cura il blister dal set Mix2Vial, tenendo il bordo e tirandolo **verticalmente** verso l'alto. Assicurarsi di togliere via solo il blister e non il set Mix2Vial.
7. Porre **il flacone** su di una superficie liscia e stabile. Capovolgere il flacone del solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore **trasparente attraverso** il tappo del flacone contenente il prodotto. Automaticamente il solvente defluirà nel flacone che contiene il prodotto.
8. Impugnare con una mano la parte del set Mix2Vial con il prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial con il solvente, e separare quindi in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario. Eliminare poi il flacone del solvente con attaccata l'adattatore blu Mix2Vial.
9. Ruotare delicatamente il flacone contenente il prodotto con attaccata l'adattatore trasparente fino a quando la sostanza è completamente disciolta. Non agitare. Prima della somministrazione, ispezionare il medicinale visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare le soluzioni torbide o contenenti particelle visibili.
10. Aspirare dell'aria in una siringa sterile vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale inserire la siringa nel Mix2Vial's Luer Lock avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flacone del prodotto.
11. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema ed aspirare la soluzione nella siringa, tirando indietro lentamente lo stantuffo.
12. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, tenere saldamente il cilindro della siringa (mantenendo il pistone rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario. Mantenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo fino a quando tutta l'aria sia fuoriuscita dalla siringa.

13. Applicare un laccio emostatico.
14. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo asettico.
15. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.
16. Permettere il ritorno di sangue alla estremità aperta del set per l'iniezione in vena e connettere la siringa contenente la soluzione. Accertarsi che non entri sangue nella siringa.
17. Rimuovere il laccio emostatico.
18. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

Trattamento del sanguinamento

La quantità di Helixate NexGen 2000 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e la gravità dell'emorragia, se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il medico calcolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico adatterà la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue particolari esigenze. In alcune circostanze, specialmente per la dose iniziale, può essere necessario un quantitativo di prodotto maggiore di quello calcolato.

Prevenzione del sanguinamento

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calcolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Esami di laboratorio

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Se il sanguinamento non viene controllato

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

Velocità di somministrazione

Questo medicinale deve essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

Durata del trattamento

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

Se usa più Helixate NexGen 2000 UI di quanto deve

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen 2000 UI di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

Se dimentica di usare Helixate NexGen 2000 UI

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen 2000 UI

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 2000 UI senza consultare il medico.

Documentazione

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NexGen.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente**. **Consulti immediatamente il medico**.

Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

Molto comune:

può interessare più di 1 utilizzatore su 10

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente non trattati

Comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 10

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

Non comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 100

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente trattati

Raro:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

Non nota:

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- disgeusia

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica.

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente**

l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

Anticorpi (inibitori)

La formazione di anticorpi neutralizzanti il fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. Il medico può considerare opportuno condurre dei test per monitorarne lo sviluppo.

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Helixate NexGen 2000 UI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul

flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Helixate NexGen 2000 UI

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili, sterile.

Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen 2000 UI e contenuto della confezione

Helixate NexGen 2000 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di Helixate NexGen 2000 UI.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

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: +36-1-213 4290

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Helixate NexGen 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Helixate NexGen 3000 UI e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 3000 UI
3. Come usare Helixate NexGen 3000 UI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen 3000 UI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Helixate NexGen 3000 UI e a che cosa serve

Helixate NexGen 3000 UI contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

Il flaconcino con la polvere contiene 3000 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 600 UI/ml di octocog alfa.

2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen 3000 UI

Non usi Helixate NexGen 3000 UI

- Se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2*).
- Se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Helixate NexGen 3000 UI.

Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen 3000 UI

- Se lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una

improvvisa reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

- Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di questo medicinale fornisca livelli adeguati di fattore VIII.
- Se la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale, consulti immediatamente il medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il medico potrebbe eseguire esami per confermare questa eventualità. Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando rendendolo meno efficace nel prevenire e controllare l'emorragia.
- Se lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- Se le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore, informi il medico o il farmacista.
- Se è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Helixate NexGen, il medico deve tenere conto del rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Altri medicinali e Helixate NexGen 3000 UI

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

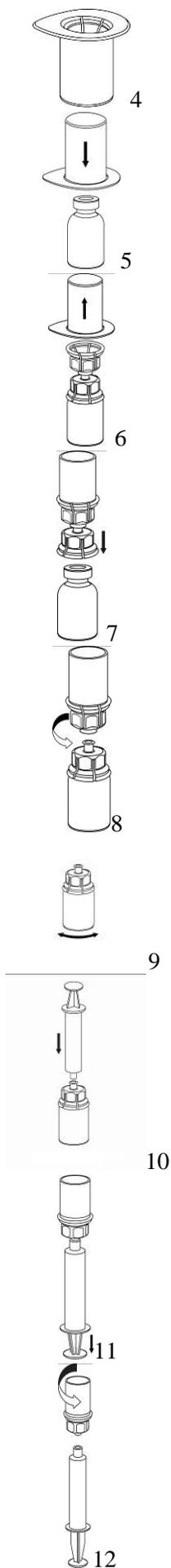
Helixate NexGen 3000 UI contiene sodio

Questo medicinale contiene una quantità inferiore a 23 mg di sodio per flaconcino, cioè è da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Helixate NexGen 3000 UI

- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
- Questo medicinale è previsto solo per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato entro 3 ore dopo la ricostituzione.
- Deve operare in condizioni antisettiche (cioè pulizia ed assenza di germi) nel corso della ricostituzione e della somministrazione. Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

- Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore Mix2vial.
- Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non usare soluzioni torbide o che contengono particelle visibili. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



Ricostituzione e somministrazione

1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
3. Togliere la capsula protettiva dai flaconi contenenti il prodotto e il solvente. Pulire la superficie dei tappi di gomma con una soluzione antisettica e lasciarli asciugare prima dell'apertura della confezione del Mix2Vial.
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la copertura. **Non** togliere il Mix2Vial dal blister!
5. Riporre **il flaconcino contenente il solvente** su una superficie piana, pulire la superficie e tenere fermo il flacone. Prendere il Mix2Vial insieme con la sua confezione ed spingere la punta dell'adattatore **blu direttamente** attraverso il tappo del flacone contenente il solvente.
6. Rimuovere con cura il blister dal set Mix2Vial, tenendo il bordo e tirandolo **verticalmente** verso l'alto. Assicurarsi di togliere via solo il blister e non il set Mix2Vial.
7. Porre **il flacone** su di una superficie liscia e stabile. Capovolgere il flacone del solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore **trasparente attraverso** il tappo del flacone contenente il prodotto. Automaticamente il solvente defluirà nel flacone che contiene il prodotto.
8. Impugnare con una mano la parte del set Mix2Vial con il prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial con il solvente, e separare quindi in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario. Eliminare poi il flacone del solvente con attaccata l'adattatore blu Mix2Vial.
9. Ruotare delicatamente il flacone contenente il prodotto con attaccato l'adattatore trasparente fino a quando la sostanza è completamente disciolta. Non agitare. Prima della somministrazione, ispezionare il medicinale visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e alterazioni del colore. Non utilizzare le soluzioni torbide o contenenti particelle visibili.
10. Aspirare dell'aria in una siringa sterile vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale inserire la siringa nel Mix2Vial's Luer Lock avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flacone del prodotto.
11. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema ed aspirare la soluzione nella siringa, tirando indietro lentamente lo stantuffo.
12. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, tenere saldamente il cilindro della siringa (mantenendo il pistone rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso orario. Mantenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo fino a quando tutta l'aria sia fuoriuscita dalla siringa.
13. Applicare un laccio emostatico.
14. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo asettico.
15. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.

16. Permettere il ritorno di sangue alla estremità aperta del set per l'iniezione in vena e connettere la siringa contenente la soluzione. Accertarsi che non entri sangue nella siringa.
17. Rimuovere il laccio emostatico.
18. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

Trattamento del sanguinamento

La quantità di Helixate NexGen 3000 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e la gravità dell'emorragia, se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il medico calolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico adatterà la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue particolari esigenze. In alcune circostanze, specialmente per la dose iniziale, può essere necessario un quantitativo di prodotto maggiore di quello calcolato.

Prevenzione del sanguinamento

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Esami di laboratorio

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Se il sanguinamento non viene controllato

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

Velocità di somministrazione

Questo medicinale deve essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

Durata del trattamento

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

Se usa più Helixate NexGen 3000 UI di quanto deve

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen 3000 UI di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

Se dimentica di usare Helixate NexGen 3000 UI

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen 3000 UI

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 3000 UI senza consultare il medico.

Documentazione

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NexGen.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente**. **Consulti immediatamente il medico**.

Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

Molto comune:

può interessare più di 1 utilizzatore su 10

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente non trattati

Comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 10

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

Non comune:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 100

- formazione di anticorpi neutralizzanti diretti contro il fattore VIII (inibitori) in pazienti precedentemente trattati

Raro:

può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

Non nota:

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- disgeusia

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica.

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente**

l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

Anticorpi (inibitori)

La formazione di anticorpi neutralizzanti il fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. Il medico può considerare opportuno condurre dei test per monitorarne lo sviluppo.

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Helixate NexGen 3000 UI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul

flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Helixate NexGen 3000 UI

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili, sterile.

Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen 3000 UI e contenuto della confezione

Helixate NexGen 3000 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di Helixate NexGen 3000 UI.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

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: +36-1-213 4290

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.