

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helixate NexGen 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Helixate NexGen 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 250/500/1000/2000/3000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Lidský koagulační faktor VIII je vyroben rekombinantní DNA technologií (rDNA) v ledvinových buňkách křeččích mláďat obsahujících gen pro lidský faktor VIII.

- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 250 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 100 IU (250 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 500 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 200 IU (500 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 1000 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 2000 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 400 IU (2000 IU / 5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).
- Jeden ml přípravku Helixate NexGen 3000 IU obsahuje po rekonstituci přibližně 600 IU (3000 IU / 5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa).

Síla (IU) je určena jednostupňovou srážecí zkouškou proti standardnímu roztoku FDA Mega, který byl kalibrován proti standardu WHO v mezinárodních jednotkách (IU).

Specifická účinnost přípravku Helixate NexGen je přibližně 4000 IU/mg bílkoviny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: suchý bílý až nažloutlý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Tento přípravek neobsahuje von Willebrandův faktor a není proto indikován pro von Willebrandovu chorobu.

Tento přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dávkování

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

$$\text{I. Požadované jednotky IU} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadované zvýšení faktoru VIII (\% normální hladiny)} \times 0,5$$

$$\text{II. Očekávané zvýšení faktoru VIII (\% normální hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{tělesná hmotnost (kg)}}$$

Dávkování, frekvence a doba trvání substituční terapie musí být individuálně přizpůsobeny potřebám pacienta (hmotnost, závažnost poruchy hemostatické funkce, místo a míra krvácení, přítomnost inhibitorů a požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě).

Následující tabulka obsahuje návod pro minimální hladiny faktoru VIII v krvi. V případě níže uvedených výskytů krvácení by aktivita faktoru VIII neměla v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny):

Tabulka 1: Návod pro dávkování během krvácivých epizod a chirurgické operace

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
Krvácení Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení dutiny ústní	20 - 40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30 - 60	Infúzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3 až 4 dnů nebo déle, dokud nevyimí bolest a porucha funkce.
Život ohrožující hemoragie (např. nitrolebeční krvácení, krvácení hrdla, těžké krvácení do břišní dutiny)	60 - 100	Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
Chirurgické operace <i>Menší</i> včetně extrakce zubů	30 - 60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<i>Větší</i>	80 - 100 (před- a pooperační)	a) Bolusovou infúzí Infúzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dnů, abyste udrželi 30 % až 60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII b) Kontinuální infúzí Zvyšte aktivitu faktoru VIII před operací pomocí počáteční bolusové infúze a okamžitě pokračujte s kontinuální infúzí (v IU/kg/h), kterou upravte dle denní clearance pacienta a požadovaných hladin faktoru VIII, po dobu minimálně 7 dnů.

U jednotlivých pacientů by dávkování a četnost podání vždy měly být přizpůsobeny klinickému účinku, Za určitých okolností je třeba použít vyšší dávku, nežli byla vypočtena, a to zejména v případě první dávky.

V průběhu léčby se doporučuje určování hladiny faktoru VIII pomocí vhodné metody, aby bylo možné upravit dávku, která má být podávána, a frekvenci opakování infúzí. Zejména v případě větších chirurgických zákroků je přesné sledování substituční terapie koagulační analýzou (aktivita plazmatického faktoru VIII) nezbytné. Jednotliví pacienti mohou reagovat na faktor VIII různě, mohou vykazovat různé poločasy a obnovení.

Kontinuální infúze

Pro účely výpočtu počáteční rychlosti infúze je možné získat clearance vynesáním křivky rozpadu před operací, a nebo je možné vycházet z průměrných hodnot populace (3,0 – 3,5 ml/h/kg) a následně ji vhodně upravit.

Rychlost infúze (v IU/kg/h) = clearance (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktoru VIII (v IU/ml)

Pro kontinuální infúze byla prokázána klinická a *in vitro* stabilita pomocí ambulantních pump s nádrží z PVC. Helixate NexGen obsahuje malé množství pomocné látky polysorbát 80, u které je známo, že zvyšuje rychlost extrakce Di (2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z materiálů PVC. Toto by mělo být zváženo při podávání kontinuální infúze.

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou obvykle podávány dávky 20 až 40 IU Helixate NexGen na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nutné kratší intervaly podávání léku nebo vyšší dávky.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Helixate NexGen byla stanovena u dětí všech věkových skupin. Údaje byly pořízeny z klinických hodnocení, která probíhala u 61 dětí mladších 6 let a neintervenciálních studií u dětí všech věkových kategorií.

Pacienti s inhibitory

U pacientů by měl být sledován vznik inhibitorů faktoru VIII. Pokud není očekávaná hladina aktivity plazmatického faktoru VIII dosažena nebo pokud krvácení není zastaveno příslušnou dávkou, měla by být provedena zkouška za účelem určení přítomnosti inhibitoru faktoru VIII. Je-li inhibitor přítomen v hladině nižší než 10 jednotek Bethesda (BU) na ml, může podání dalšího rekombinantního koagulačního faktoru VIII zneutralizovat inhibitor a umožnit pokračování klinicky efektivní terapie s Helixate NexGen. Avšak při přítomnosti inhibitoru je požadované dávkování proměnlivé a musí být upravováno podle klinické odpovědi a výsledků sledování aktivity plazmatického faktoru VIII. U pacientů s titry inhibitoru nad 10 BU nebo s vysokou anamnestickou odpovědí musí být zváženo použití (aktivovaného) koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo přípravků rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa). Tyto terapie by měly být vedeny lékaři se zkušenostmi v léčbě pacientů s hemofilií.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Helixate NexGen by měl být aplikován intravenózně po dobu 2 až 5 minut. Rychlost aplikace by měla být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infúze: 2 ml/min).

Kontinuální infúze

Helixate NexGen může být použit při kontinuální infúzi. Výpočet rychlosti infúze by měl být založen na clearance a požadované hladině FVIII.

Příklad: Pro pacienta s hmotností 75 kg s clearance 3 ml/h/kg bude počáteční rychlost infúze 3 IU/h/kg pro dosažení 100 % hladiny FVIII. Pro výpočet ml/h vynásobte rychlost infúze v IU/h/kg tělesnou hmotností v kg/koncentrace roztoku (IU/ml).

Tabulka 2: Příklad výpočtu rychlosti infúze pro kontinuální infúzi po iniciální bolusové injekci

	Požadovaná hladina plazmatického FVIII	Rychlost infúze IU/h/kg	Rychlost infúze pro 75 kg pacienta ml/h		
Clearance 3 ml/h/kg			Koncentrace roztoku rFVIII		
			100 IU/ml	200 IU/ml	400 IU/ml
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

V situacích, kdy dochází ke zvýšení clearance v průběhu velkých krvácení, nebo při extenzivním poškození tkání během chirurgických zákroků, může být nutné zvýšit rychlost infúze.

Po iniciální 24 hodinové kontinuální infúzi by měla být clearance každý den přepočtena pomocí rovnice rovnovážného stavu s naměřenou hladinou FVIII a rychlosti infúze pomocí následující rovnice:

clearance = rychlost infúze/aktuální hladina FVIII.

Během kontinuální infúze se musí infúzní vaky měnit každých 24 hodin.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a příbalovém informaci.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Helixate NexGen může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů a lidské proteiny jiné než faktor VIII (viz bod 5.1).

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno okamžité přerušení používání tohoto léčivého přípravku a měli by kontaktovat svého lékaře.

Pacienti by měli být informováni, že časné příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Kontinuální infúze

V klinické studii o používání kontinuálních infúzí při operacích byl použit heparin, jako prevence před tromboflebitidou v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tzn. v podstatě „neobsahuje sodík“.

Kardiovaskulární příhody

Hemofilicítí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicítí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit minimálně stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto by pacienti měli být vyšetřeni a sledováni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices, CVAD*), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriemie a trombózy v místě vstupu katetru.

Dokumentace

Důrazně se doporučuje, aby byl vždy, když je Helixate NexGen podán pacientovi, zaznamenán název a číslo šarže přípravku v zájmu zachování spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku Helixate NexGen s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Helixate NexGen nebyly provedeny zvířecí reprodukční studie.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním Helixate NexGen během těhotenství a kojení. Proto by měl být Helixate NexGen během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Helixate NexGen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou vyrážku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány v souvislosti s přípravky s rekombinantním faktorem VIII a mohou v některých případech vyústit až v závažnou anafylaxi (včetně šoku). Běžně se mohou vyskytovat zejména nežádoucí účinky projevující se na kůži, zatímco vývoj závažné anafylaxe (včetně šoku) je považován za vzácný.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Helixate NexGen. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (MedDRA).

Četnosti výskytu byly definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné/není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII (PUP)*		Inhibice faktoru VIII (PTP)*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě infúze		Febrilní stav (pyrexie) související s infúzí	
Poruchy imunitního systému		Kožní reakce způsobené hypersenzitivitou (svědění, kopřivka a vyrážka)		Systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, nauzey, abnormálního krevního tlaku a závratě)	
Poruchy nervového systému					Dysgeusie

*Četnost vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti

Pediatrická populace

Očekává se, že výskyt, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u všech skupin v populaci, s výjimkou té, u které se vytvoří inhibitor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02B D02

Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Farmakodynamické účinky

Určování aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) je konvenční zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. aPPT je delší u všech hemofiliků. Stupeň a trvání normalizace aPTT pozorované po podání Helixate NexGen jsou podobné těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

Kontinuální infúze

V klinické studii u dospělých pacientů s hemofilií A, kteří podstupují velký chirurgický zákrok, bylo prokázáno, že přípravek Helixate NexGen může být používán ke kontinuální infúzi při operacích (před, během i po operaci). V této klinické studii byl použit heparin, jako prevence tromboflebitidy v místě infúze, stejně jako u dalších dlouhodobých intravenózních infúzí.

Hypersenzitivita

V průběhu studií žádný pacient nevytvořil klinicky významné titry protilátek proti stopovým množstvím myších a křeččích bílkovin přítomných v přípravku. Nicméně stále existuje možnost alergické reakce na složky, např. stopová množství myší a křeččí bílkoviny v přípravku u predisponovaných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Navození imunotolerance (*Immune Tolerance Induction, ITI*)

U pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory proti faktoru FVIII, byly shromážděny údaje týkající se navození imunotolerance. U 40 pacientů byla provedena retrospektivní kontrola a 39 pacientů bylo zařazeno do prospektivní klinické studie iniciované zkoušejícím. Údaje prokázaly, že použití přípravku Helixate NexGen vedlo k indukci imunitní tolerance. U pacientů, u kterých bylo dosaženo imunitní tolerance, bylo možné s přípravkem Helixate NexGen opět krvácení předcházet nebo krvácení kontrolovat a pacientů mohli pokračovat v profylaktické léčbě jako v léčbě udržovací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Analýza všech uváděných *in vivo* uzdravených dříve léčených pacientů ukázala průměrné zvýšení o 2 % na IU/kg tělesné váhy pro Helixate NexGen. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy.

Distribuce v organismu a eliminace z organismu

Po podání přípravku Helixate NexGen klesala nejvyšší aktivita faktoru VIII s dvoufázovým exponenciálním poklesem s průměrným terminálním poločasem kolem 15 hodin. To je podobné jako u faktoru VIII získaného z plazmy, jehož průměrný terminální poločas je přibližně 13 hodin. Další farmakokinetické parametry pro Helixate NexGen pro bolusové injekce jsou průměrná doba setrvání v těle [MRT (0-48)], která je přibližně 22 hodin, a clearance, která je asi 160 ml/hod. Průměrná výchozí clearance pro 14 dospělých pacientů, kteří podstupují velký chirurgický zákrok s kontinuální infúzí, je 188 ml/h, což odpovídá 3,0 ml/h/kg (rozmezí 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dokonce ani dávky několikrát převyšující doporučenou klinickou dávku (vztaženou na tělesnou hmotnost) neprokázaly jakýkoli akutní nebo subakutní toxický účinek přípravku Helixate NexGen na laboratorní zvířata (myš, potkan, králík a pes).

Specifické studie reprodukční toxicity, chronické toxicity a kancerogenity s opakovaným podáváním oktokogu alfa nebyly provedeny kvůli imunitní reakci na heterologní proteiny u všech nelidských druhů savců.

Nebyly provedeny žádné studie o mutagenním potenciálu Helixate NexGen, protože u předcházejícího přípravku Helixate NexGen nemohl být zjištěn *in vitro* nebo *in vivo* žádný mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin
Chlorid sodný
Chlorid vápenatý
Histidin
Polysorbát 80
Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Mohou být použity pouze dodávané sety určené pro aplikaci léku, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infúzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při používání během studií *in vitro* však byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím ve vracích z PVC pro kontinuální infúzi po dobu 24 hodin při 30 °C. Během *in vitro* studií byla po rekonstituci prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 3 hodin.

Po zředění chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek uchováván ve vnějším obalu při pokojové teplotě (do 25°C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedno balení Helixate NexGen obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 6 ml se zátkou z šedé chlorobutylové pryže bez obsahu latexu a hliníkovým těsněním)
- dodatečné balení s:
 - 1 filtračním přepouštěcím adaptérem 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 venepunkční sadou
 - 1 stříkačkou na jedno použití (5 ml)
 - 2 tampóny napuštěnými alkoholem na jedno použití

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Helixate NexGen.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

Prášek Helixate NexGen by měl být rekonstituován pouze v dodaném rozpouštědle (2,5 ml (pro 250 IU, 500 IU a 1000 IU) nebo 5 ml (pro 2000 IU a 3000 IU) vody na injekce) za použití sterilního filtračního přepouštěcího adaptéru Mix2Vial, který je součástí balení. Přípravek musí být připraven pro infuzi v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Jemně otáčejte injekční lahvičkou, až se veškerý prášek rozpustí. Po rekonstituci je roztok čirý. Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte Helixate NexGen, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok odebrán filtračním přepouštěcím adaptérem Mix2Vial do sterilní stříkačky na jedno použití (obojí je součástí balení). Přípravek Helixate NexGen je nutno rekonstituovat a podat s použitím součástí, které jsou dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace se provádí pomocí nástavce na injekční lahvičku Mix2vial.

Pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 IU
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 IU
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 IU
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 IU
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 IU

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 06. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

16.11.2017

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.