

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helixate NexGen 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Helixate NexGen 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 250/500/1000/2000/3000 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.

- 1 mL di Helixate NexGen 250 UI contiene circa 100 UI (250 UI / 2,5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 500 UI contiene circa 200 UI (500 UI / 2,5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 1000 UI contiene circa 400 UI (1000 UI / 2,5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 2000 UI contiene circa 400 UI (2000 UI / 5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- 1 mL di Helixate NexGen 3000 UI contiene circa 600 UI (3000 UI / 5 mL) di Fattore VIII umano della coagulazione (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.

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.

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.

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 unità internazionale (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

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

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:

Tabella 1: Guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Ematridi 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
Ematridi 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.

Popolazioni speciali

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 2 o 5 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).

Tabella 2: 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: $\text{clearance} = \text{velocità di infusione} / \text{livello attuale di FVIII}$.

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) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività di fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli 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.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Helixate NexGen, vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori, si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

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).

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro / non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII		Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)*		
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

* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave.

PTP = pazienti trattati in precedenza , PUP = pazienti non trattati precedenza

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'immunosoppressione (ITI)

I dati sull'induzione dell'immunosoppressione 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'immunosoppressione. Nei pazienti in cui si era raggiunta l'immunosoppressione, 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 [Mix2Vial]
 - 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.

Il medicinale ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

La polvere di Helixate NexGen deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 mL (per 250 UI, 500 UI e 1000 UI) o 5 mL (per 2000 UI e 3000 UI) 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.

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 AG
51368 Leverkusen
Germania

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

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

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).