

> Une offre complète de service adaptée

■ Reconstitution



Dispositif de transfert Mix2Vial®

Sécurité de la manipulation

- ✓ Pas d'aiguille apparente.

Une administration facilitée

- ✓ Limiteur de flux : réduit la formation de mousse.
- ✓ Filtre intégré.

Confort de la préparation

- ✓ Aucune activation nécessaire.
- ✓ Embout Luer Lock adapté à tous les volumes de seringues.
- ✓ Partie "solvant" bleue côté liquide aisément reconnaissable.

■ Administration



Aiguille Nipro Safe Touch

Des caractéristiques destinées à limiter les risques de piqûre accidentelle

L'aiguille se rétracte manuellement dans le fourreau de sécurité après l'injection.



Une administration facilitée

- ✓ Tubulure Micro bore pour minimiser la perte du médicament.
- ✓ Tubulure plus longue (35 cm) et plus souple pour faciliter la manipulation et l'injection.



CSL Behring
Biotherapies for Life™

www.cslobehring.fr

44, rue Cambronne • 75015 Paris
Tél. 01 53 58 54 00
Fax 01 53 58 54 05

CSL Behring is a company
of CSL Limited

HLX-005-09.09 • janvier 2010 • Amawai R.C.S Evry 502 890 130.



Aborder la journée avec confiance

Indications thérapeutiques :

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Facilité d'utilisation et sécurisation
au cœur d'une offre adaptée

Helixate® NexGen

Facteur VIII recombinant de coagulation (Octocog Alpha)
Poudre et solvant pour solution injectable

Aborder la journée
avec **confiance**



facilité
d'utilisation

Helixate[®] NexGen

Facteur VIII recombinant de coagulation (Octocog Alpha)
Poudre et solvant pour solution injectable

Indications thérapeutiques :

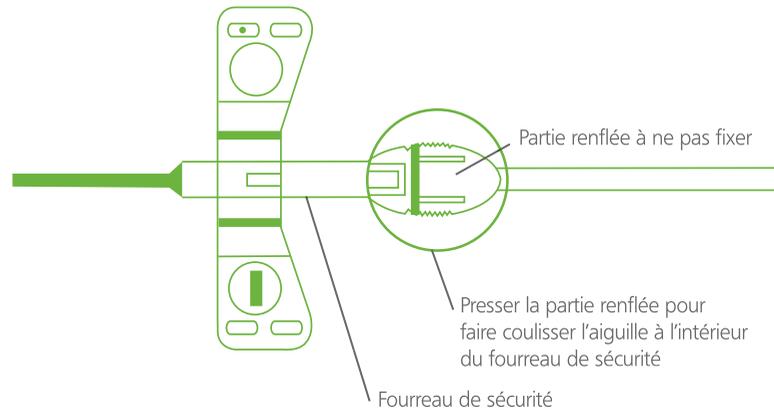
Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.



> Utilisation facilitée et sécurisée

■ Aiguille Nipro Safe Touch sécurisée à ailettes

Des caractéristiques destinées à limiter les risques de piqûre accidentelle.

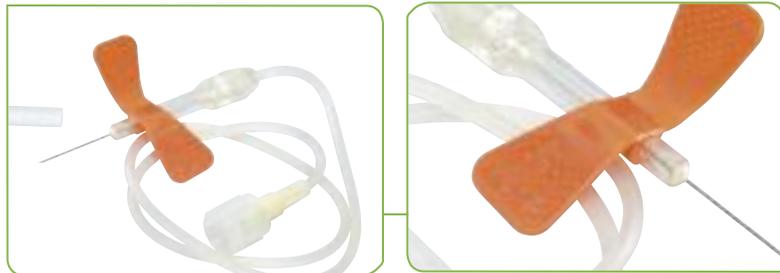


Le fonctionnement de cette aiguille est simple

Après retrait de l'aiguille, l'utilisateur la fait coulisser à l'intérieur du fourreau de sécurité.

De plus, la tubulure de l'aiguille a été modifiée afin de :

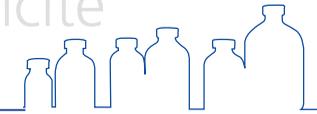
- ✓ Minimiser la perte du médicament : tubulure Micro bore
- ✓ Faciliter la manipulation et l'injection : elle est désormais plus longue (35 cm) et plus souple.



facilité

simplicité

■ Dispositif de transfert Mix2Vial®



Sécurité de la manipulation

- 1 Pas d'aiguille apparente

Qualité de la reconstitution

- 2 Limiteur de flux :
réduit la formation de mousse

- 3 Filtre intégré

Confort de la préparation

Aucune activation nécessaire

- 4 Embout Luer Lock :
adapté à tous les volumes de seringues

> Gamme Helixate® NexGen

■ Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alpha)

Poudre et solvant pour solution injectable.

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la **maladie de Willebrand**.



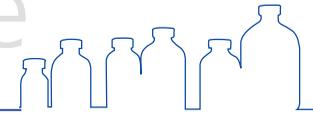
✓ **Concentré** : volume de reconstitution de 2,5 ml/flacon pour les 3 présentations 250, 500 et 1000 UI et de 5 ml pour la présentation à 2000 UI

✓ **Simplifié** : reconstitution de la solution à l'aide du dispositif de transfert Mix2Vial®

✓ **Disponible en flacons de 250, 500, 1000 et 2000 UI**

✓ **Mise à disposition de l'aiguille Nipro Safe Touch sécurisée à ailettes**

traitement
facilité



Chaque boîte d'Helixate® NexGen contient

Un flacon de poudre et un flacon de solvant,

Une boîte supplémentaire comprenant

- ✓ 1 dispositif de transfert Mix2Vial® avec filtre intégré
- ✓ 1 nécessaire de ponction veineuse Nipro Safe Touch
- ✓ 1 seringue à usage unique de 5 ml
- ✓ 2 tampons stériles alcoolisés à usage unique

> Reconstitution et administration d'Helixate® NexGen

■ Préparation de la solution d'Helixate® NexGen

Helixate® NexGen se présente sous la forme d'une **poudre à reconstituer** et est uniquement destiné à l'administration intraveineuse. Pour l'injecter, il faut la reconstituer, c'est-à-dire la rendre liquide en la mélangeant avec un solvant.

N'utiliser que le matériel fourni dans chaque boîte pour la reconstitution et l'administration. La reconstitution et l'administration doivent être réalisées dans des **conditions d'asepsie**.

Sortir la (ou les) boîte(s) du réfrigérateur à l'avance afin de les amener à température appropriée (< 37°C). Vérifier les dates de péremption.



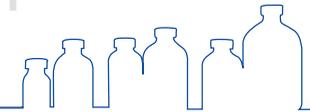
Préparer le plan de travail (surface plane et rigide).
Le laver et le sécher.
Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.



Déposer sur le plan de travail :

- ✓ Les flacons et le matériel contenus dans les boîtes,
- ✓ La solution antiseptique,
- ✓ Le collecteur de déchets.

préparation reconstitution



Retirer les capuchons protecteurs des flacons de poudre et de solvant.



Nettoyer les bouchons avec le premier tampon alcoolisé à usage unique puis laisser sécher avant l'ouverture de l'emballage du dispositif de transfert Mix2Vial®.

Ouvrir l'emballage du Mix2Vial® en retirant l'opercule (ne pas toucher l'intérieur).

Ne pas retirer le Mix2Vial® de son emballage (blister).

Placer le flacon de solvant sur la surface plane et propre et le **maintenir fermement**. En tenant le dispositif Mix2Vial® à travers son emballage (blister), **pousser la pointe de l'adaptateur bleu tout droit** à travers le bouchon du flacon de solvant.



Retirer avec précaution l'emballage (blister) du dispositif Mix2Vial®, en le tenant par le bord et en le tirant vers le haut de manière verticale. Bien s'assurer que seul cet emballage est retiré et que le dispositif Mix2Vial® reste bien en place.

> Reconstitution et administration d'Helixate® NexGen



Après avoir posé le flacon de poudre sur un plan rigide, retourner le flacon de solvant auquel est toujours fixé le dispositif Mix2Vial® et pousser **la pointe de l'adaptateur transparent tout droit à travers le bouchon du flacon de poudre**. Le solvant se transfère automatiquement dans le flacon de poudre.

En maintenant d'une main la partie produit reconstitué sur une surface plane et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial®. Jeter le flacon de solvant auquel est attaché l'adaptateur bleu Mix2Vial®.

Agiter doucement d'un mouvement circulaire le flacon de poudre pour dissoudre totalement le produit.
Ne pas secouer le flacon.

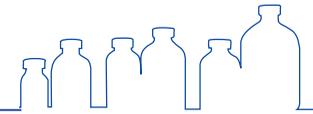


Remplir d'air la seringue stérile, vide.
Tout en maintenant le flacon de produit reconstitué verticalement, adapter la seringue sur le dispositif Mix2Vial®.

Injecter l'air dans le flacon de produit.

En maintenant le piston de la seringue appuyé, retourner l'ensemble et tirer lentement sur le piston de la seringue pour prélever le contenu du flacon.

transfert facilité



Une fois le concentré transféré dans la seringue, tenir la seringue fermement (piston dirigé vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial®.

Y adapter ensuite l'aiguille Nipro Safe Touch sécurisée à ailettes en prenant soin de ne pas toucher le pas de vis.

Maintenir la seringue en position verticale et purger l'air restant dans la seringue et la tubulure de l'aiguille en pressant doucement le piston.

> LE PRODUIT EST PRÊT À ÊTRE ADMINISTRÉ.



Cette procédure est valable pour chaque flacon.

- ✓ Helixate® NexGen ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion.
- ✓ Ne pas utiliser de solutions reconstituées contenant des particules visibles, un trouble ou un dépôt.

> Reconstitution et administration d'Helixate® NexGen

■ Administration de la solution d'Helixate® NexGen

Après reconstitution, le produit devra être utilisé immédiatement.



- ✓ Poser le garrot au dessus de la veine que vous allez piquer.
- ✓ Vérifier avec l'index qu'elle est bien gonflée et bien souple.
- ✓ Choisir le point d'injection et désinfecter la peau au moyen du second tampon alcoolisé à usage unique.

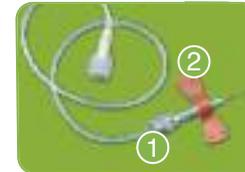
- ✓ Piquer la veine.
- ✓ Si besoin, fixer les ailettes de l'aiguille à l'aide d'un sparadrap.
- ✓ Attendre le retour veineux à l'extrémité de l'aiguille.
- ✓ Fixer la seringue contenant le concentré.
- ✓ Assurez-vous que le sang ne pénètre pas dans la seringue.



- ✓ Retirer le garrot.
- ✓ Injecter lentement la solution intraveineuse tout en surveillant la position de l'aiguille.
La vitesse d'administration doit être déterminée par le niveau de confort du patient (vitesse maximale d'injection : 2 ml/min).

administration
sécurité

- ✓ **Une fois l'injection terminée**, poser la seringue sur le plan de travail près du bras.
- ✓ Déposer la compresse sèche juste au dessus du point d'injection près de l'aiguille.
- ✓ Rapprocher les ailettes de l'aiguille et d'un geste doux et ferme, retirer l'aiguille et déposer la près de la seringue.
- ✓ Maintenir fermement la compresse sur le bras tendu au niveau du point d'injection pendant 5 minutes.
- ✓ Poser enfin un pansement de maintien.



Sécurisez l'aiguille

Une fois l'injection terminée :



- ✓ Prendre la partie renflée ① de l'aiguille à l'aide du pouce et de l'index d'une main et de l'autre main rapprocher les ailettes. ②
- ✓ Presser la partie renflée puis éloigner les deux mains l'une de l'autre : l'aiguille rentre alors dans le fourreau de sécurité.
Au clic, le système est verrouillé.
L'aiguille est ainsi sécurisée, évitant les risques de piqûre accidentelle.



Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Réalisé avec la collaboration de Mme Malika Makhroufi
IDE Centre de Traitement de l'Hémophilie – Hôpital Necker – Enfants Malades – Paris

Helixate® NexGen

Facteur VIII recombinant de coagulation (Octocog Alpha)
Poudre et solvant pour solution injectable

**HELIXATE® NEXGEN 250 UI, HELIXATE® NEXGEN 500 UI,
HELIXATE® NEXGEN 1000 UI et HELIXATE® NEXGEN 2000 UI,
poudre et solvant pour solution injectable**

Mentions Légales Complètes

1. DENOMINATION : HELIXATE® NEXGEN 250 UI ou HELIXATE® NEXGEN 500 UI ou HELIXATE® NEXGEN 1000 UI ou HELIXATE® NEXGEN 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteur VIII de coagulation recombinant. 250 UI ou 500 UI ou 1000 UI ou 2000 UI par flacon. DCI : octocog alpha. Le facteur VIII de coagulation recombinant est produit à partir des cellules de rein de hamster nouveau-né génétiquement modifiées contenant le gène du facteur VIII humain. Solvant : eau pour préparations injectables. Le produit reconstitué avec les 2,5 ml (pour les dosages 250 UI, 500 UI et 1000 UI) et les 5 ml (pour le dosage à 2000 UI) d'eau pour préparations injectables fournis contient approximativement 100 UI (pour le dosage à 250 UI) ou 200 UI (pour le dosage à 500 UI) ou 400 UI (pour les dosages à 1000 UI et 2000 UI) d'octocog alfa/ml. L'activité (UI) est déterminée par la méthode en un temps contre la référence FDA Mega, qui a été calibrée contre la référence OMS en UI. L'activité spécifique est environ de 4000 UI/mg de protéines. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est fournie dans un flacon sous la forme d'une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. Le solvant est de l'eau pour préparation injectable présentée dans un flacon.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques : Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

4.2. Posologie et mode d'administration : Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. • **Posologie :** Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique). Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes : I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5. II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = (2 x nb d'UI administrées) / poids corporel (kg). Les doses et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, titre en éventuel inhibiteur et taux de facteur VIII souhaité). Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours)
Hémorragie Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale.	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome.	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère.	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie <i>Mineure</i> dont extraction dentaire.	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 à 100 (pré et post opératoire)	a) En bolus Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 %. b) En perfusion continue Augmenter l'activité du facteur VIII avant chirurgie par un bolus initial immédiatement suivi d'une perfusion continue (en UI/kg/h) en fonction de la clairance du patient et des taux de facteur VIII à atteindre pendant au moins 7 jours.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration. Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Les réponses individuelles des patients au facteur VIII peuvent varier, entraînant différents taux de récupération in vivo et différentes demi-vie. Une étude clinique menée chez des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant subi une intervention chirurgicale lourde a montré que HELIXATE® NEXGEN peut être utilisé en perfusion continue en chirurgie (en pré-, per- et postopératoire). Dans cette étude, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébites au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme. Pour le calcul de la vitesse de perfusion initiale, la clairance peut être calculée en traçant une courbe de décroissance avant chirurgie ou en se basant sur une valeur moyenne de la population (3,0-3,5 ml/h/kg) puis en effectuant un ajustement en conséquence. La vitesse de perfusion (en UI/kg/h) = Clairance (en ml/h/kg) x taux de facteur VIII à atteindre (en UI/ml). La stabilité de la perfusion continue, clinique et in vitro a été démontrée à l'aide de pompes ambulatoires munies d'un réservoir en PVC. HELIXATE® NEXGEN contient un faible taux de polysorbate-80, excipient connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) à partir des matériaux en chlorure de polyvinyle (PVC). Cet élément devra être pris en compte lors d'une administration en perfusion continue. Pour le traitement prophylactique des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, des posologies allant de 20 à 60 UI d'HELIXATE® NEXGEN par kg de poids corporel, doivent être administrées tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les données ont été obtenues chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans. • **Cas des patients avec inhibiteurs** : Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII. Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques. Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par ml, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par HELIXATE® NEXGEN. Toutefois, en présence d'un inhibiteur, les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII. Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est supérieur à 10 UB ou ayant une forte réponse anamnétique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A. • **Mode d'administration** : Dissoudre la préparation comme indiqué à la rubrique 6.6. HELIXATE® NEXGEN doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse d'injection maximale : 2 ml/min). HELIXATE® NEXGEN peut être administré en perfusion continue. La vitesse de perfusion devra être calculée en fonction de la clairance et du taux de facteur VIII à atteindre. Exemple : pour un patient de 75 kg dont la clairance est de 3 ml/h/kg, la vitesse de perfusion initiale serait de 3 UI/h/kg pour obtenir un taux de FVIII de 100 %. Pour calculer en ml/heure, il convient de multiplier la vitesse de perfusion en UI/h/kg, par le rapport [kg de poids corporel/concentration de la solution (UI/ml)].

	Taux de Facteur VIII plasmatique à atteindre	Vitesse de perfusion UI/h/kg	Vitesse de perfusion pour un patient de 75 kg en ml/h		
Clairance : 3 ml/h/kg			Concentrations de la solution de rFVIII		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100% (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Des vitesses de perfusion plus élevées peuvent s'avérer nécessaires dans les cas où la clairance est accélérée lors d'hémorragies importantes ou de lésions tissulaires étendues lors d'interventions chirurgicales. Les vitesses de perfusion ultérieures devront être calculées d'après les taux réels de facteur VIII obtenus au cours de chacun des jours suivant l'intervention à l'aide de l'équation suivante : Clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII.

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité connue à la substance active, aux protéines de souris ou de hamster ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Comme pour tout produit d'origine protéique administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être informés que l'apparition éventuelle d'une oppression thoracique, de sensations vertigineuses, d'une hypotension légère et de nausées pendant la perfusion peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques. Un traitement symptomatique et le traitement de l'hypersensibilité devront être instaurés. En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection ou la perfusion doit être immédiatement arrêtée et les patients doivent contacter leur médecin. En cas de choc, le traitement relatif à l'état de choc devra être instauré. La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont toujours des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda modifiées (UB) par ml de plasma. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé entre autre, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques ; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après changement d'un facteur VIII recombinant par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents d'inhibiteurs. Les patients traités par du facteur VIII recombinant doivent être surveillés attentivement cliniquement, et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs. Voir aussi rubrique 4.8. Effets Indésirables. Dans une étude clinique portant sur l'utilisation de perfusion continue en chirurgie, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébite au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme. Dans l'intérêt des patients, il est recommandé, lorsque cela est possible, qu'à chaque administration d'HELIXATE® NEXGEN, le nom et le numéro de lot du produit soit enregistré. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, soit essentiellement du "sodium libre".

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Aucune interaction d'HELIXATE® NEXGEN avec d'autres médicaments n'est connue.

4.6. Grossesse et allaitement : HELIXATE® NEXGEN n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'HELIXATE® NEXGEN chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, HELIXATE® NEXGEN ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : HELIXATE® NEXGEN n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables : Les fréquences des effets indésirables observés avec HELIXATE® NEXGEN sont présentées dans le tableau ci-après. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) et rare (≥1/10 000 à <1/10000).

Entités médicales (termes les plus appropriés)			
Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (*rapportés au cours des études cliniques chez des patients non préalablement traités/traités à minima).	**Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (**rapportés chez des patients préalablement traités et au cours des études postcommercialisation).	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection.		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie).
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash).		Réactions d'hypersensibilité systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements).

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les patients non préalablement traités. Il convient donc de surveiller attentivement les patients, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs. Au cours des études cliniques, HELIXATE® NEXGEN a été utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 patients traités à minima (MTPs, définis comme ayant au maximum 4 jours d'exposition). Cinq des 37 PUPs (14 %) et 4 des 23 MTPs (17 %) traités par HELIXATE® NEXGEN ont développé des inhibiteurs : 6 patients sur 60 (10 %) avec un titre supérieur à 10 UB et 3 patients sur 60 (5 %) avec un titre inférieur à 10 UB. La médiane du nombre de jours d'exposition à l'antigène à la détection de l'inhibiteur chez ces patients était de 9 jours (extrêmes : 3 à 18 jours). Le nombre de jours moyen d'exposition dans les études cliniques était de 114 (extrême 4-478). Quatre sur cinq patients n'ayant pas atteints 20 jours d'exposition en fin d'étude ont finalement dépassé les 20 jours d'exposition au cours du suivi après l'étude, et l'un d'entre eux a développé un faible titre d'inhibiteur. Le cinquième patient a été perdu de vue. Dans les études cliniques portant sur 73 patients préalablement traités (PTP, définis comme ayant plus de 100 jours d'exposition) et suivis pendant 4 ans, aucun inhibiteur de novo n'a été observé. Dans les études post-AMM à grande échelle portant sur HELIXATE® NEXGEN, ayant inclus plus de 1000 patients, les résultats suivants ont été observés : moins de 0,2 % des PTPs ont développé des inhibiteurs de novo. Dans une sous-population définie comme ayant moins de 20 jours d'exposition à l'entrée de l'étude, moins de 11 % ont développé des inhibiteurs de novo. Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants, tels que les traces de protéines de souris et de hamster dans la préparation, existe chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3. et 4.4.).

4.9. Surdosage : Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC B02BD02. Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe due à un déficit du taux en facteur VIII:C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical. Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique. Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII in vitro. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration d'HELIXATE® NEXGEN sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : L'analyse de la récupération in vivo chez les patients préalablement traités a montré pour HELIXATE® NEXGEN une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique. Après administration d'HELIXATE® NEXGEN, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures. Les autres paramètres pharmacocinétiques d'HELIXATE® NEXGEN par bolus sont : le temps de résidence moyen [MRT (0- 48)] d'environ 22 heures et la clairance d'environ 160 ml/h. La clairance moyenne en conditions basales chez 14 patients adultes subissant des interventions chirurgicales lourdes avec perfusions continues est de 188 ml/h ce qui correspond à 3,0 ml/h/kg (fourchette 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3. Données de sécurité préclinique : Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), HELIXATE® NEXGEN n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien). En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa. Aucune étude du potentiel mutagène d'HELIXATE® NEXGEN n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé in vitro ou in vivo avec le produit prédécesseur d'HELIXATE® NEXGEN.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients : *Poudre* > glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, polysorbate 80, saccharose. *Solvant* > eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants. Seul les nécessaires d'administration fournis peuvent être utilisés car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3. Durée de conservation : 30 mois (250 UI, 500 UI, 1000 UI). 24 mois (2000 UI). Après reconstitution, le produit devra être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique de la solution en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à 30°C.

6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Le produit conservé dans son emballage extérieur peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) pour une période limitée à 3 mois. Dans ce cas, le produit se périmera à la fin de la période de 3 mois ; la nouvelle date de péremption doit être inscrite sur la face supérieure de l'emballage extérieur. Ne pas réfrigérer après reconstitution. Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

> Notes

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Chaque boîte d'HELIXATE® NEXGEN contient : un flacon de poudre (flacon de 10 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc halogenobutyl gris sans latex et scellage aluminium), un flacon de solvant (flacon de 6 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc chlorobutyl sans latex et scellage aluminium), une boîte supplémentaire comprenant 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20, 1 nécessaire de ponction veineuse, 1 seringue à usage unique de 5 ml et 2 tampons stériles alcoolisés à usage unique.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation : Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice d'HELIXATE® NEXGEN. La poudre d'HELIXATE® NEXGEN doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 ml d'eau pour préparations injectables pour les dosages 250 UI, 500 UI et 1000 UI ou 5 ml d'eau pour préparation injectable pour le dosage à 2000 UI) en utilisant le dispositif de transfert stérile avec filtre Mix2vial. La reconstitution devra être effectuée conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en se conformant aux règles d'asepsie. Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution la solution est claire. Ne pas utiliser HELIXATE® NEXGEN si vous observez des particules visibles ou un trouble. Après reconstitution, la solution est aspirée au travers du dispositif de transfert avec filtre Mix2vial dans la seringue stérile à usage unique (tous les deux fournis). Utiliser le nécessaire d'administration fourni pour injection intraveineuse. Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

HELIXATE® NEXGEN 250 UI : 562 096-0 ou 3400956209606 : poudre en flacon + 2,5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire. **HELIXATE® NEXGEN 500 UI :** 562 097-7 ou 3400956209774 : poudre en flacon + 2,5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire. **HELIXATE® NEXGEN 1000 UI :** 562 098-3 ou 3400956209835 : poudre en flacon + 2,5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire. **HELIXATE® NEXGEN 2000 UI :** 572 353-6 ou 3400957235369 : poudre en flacon + 5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire.

7. TITULAIRE DE L'AMM

Bayer Schering Pharma AG - 13342 Berlin – Allemagne.

Information médicale : CSL Behring S.A. 44, rue Cambronne – 75015 Paris. Tel : 01.53.58.54.00. Fax : 01.53.58.56.83
Mail : infomedfrance@cslbehring.com.

8. NUMERO D'AMM

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).

9. DATE DE MISE À JOUR

Avril 2009. HLXC090520.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Agréé aux Collectivités. Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TFR : HELIXATE® NEXGEN 250 UI : 195,000 Euros ; HELIXATE® NEXGEN 500 UI : 390,000 Euros ; HELIXATE® NEXGEN 1000 UI : 780,000 Euros. HELIXATE® NEXGEN 2000 UI : 1560,000 Euros.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Dans le cadre de notre activité de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et à traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez HLXC090520.doc page 7/7 d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à infomedfrance@cslbehring.com en vous adressant à notre Pharmacien Responsable.

Aborder la journée
avec **confiance**



facilité
d'utilisation

Helixate[®] NexGen

Facteur VIII recombinant de coagulation (Octocog Alpha)
Poudre et solvant pour solution injectable

Indications thérapeutiques :

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

