

Classification MedRA Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés au cours des études cliniques chez des patients non préalablement traités et traités à minima)*	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des patients préalablement traités au cours des études cliniques et au cours des études post-commercialisation)*	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash)	Réactions d'hypersensibilité systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements)	

\* voir la rubrique ci-dessous

**Description des certains effets indésirables** : 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 pédiatriques 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 : au total, 9 patients sur 60 (15 %) 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 atteint 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 cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**  
**5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique : 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 sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), le 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 prédecesseur d'HELIXATE® NEXGEN. **6. DONNÉES PHARMACÉUTIQUES**  
**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 à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6. 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, 2000 UI). 24 mois (3000 UI). Après reconstitution, le produit devra être utilisé immédiatement. Toutefois, au cours des études in vitro, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30°C dans les poches en PVC pour perfusion continue. Ne pas réfrigérer après reconstitution. **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, lorsqu'il est gardé dans son emballage extérieur, peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) pour une période limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit se périmera à la fin de la période de 12 mois ; la nouvelle date de péremption doit être inscrite sur la face supérieure de l'emballage extérieur. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.



**www.CSLBehring.fr**  
**CSL Behring S.A.**  
 30, rue Cambronne • 75015 Paris  
 Tél. 01 53 58 54 00  
 Fax 01 53 58 54 05

CSL Behring is a company of CSL Limited

**Helixate® NexGen**  
 Facteur VIII recombinant de coagulation (Octocog Alpha)  
 Poudre et solvant pour solution injectable

FR/HEL11-0004 • Mars 2011 •  RCS Evry 502 890 130.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe** : Chaque boîte d'HELIXATE® NEXGEN contient : un flacon de poudre (flacon de 10 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc halogénobutyl 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 20/20 avec filtre, 1 nécessaire de ponction veineuse, 1 seringue à usage unique de 5 ml et 2 tampons stériles alcoolisés à usage unique. **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. **HELIXATE® NEXGEN 3000 UI** : 578 747-6 ou 3400957874766 : poudre en flacon + 5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire. **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 les dosages à 2000 UI et 3000 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. En cas de perfusion continue, la solution doit être préparée sous conditions aseptiques. Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée. Tout produit non utilisé doit être éliminé. **7. TITULAIRE DE L'AMM** : Bayer Schering Pharma AG - 13342 Berlin – Allemagne. **Information médicale** : CSL Behring SA 44, rue Cambronne – 75015 Paris. Tel : 01.53.58.54.00. Fax : 01.53.58.56.83 Mail : infomedfrance@cslbehring.com. **8. NUMERO(S) 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) - EU/1/00/144/005 (HELIXATE® NEXGEN 3000 UI). **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Décembre 2010. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Agréé aux Collectivités (en cours pour le dosage à 3000 UI). 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 % (en cours pour le dosage à 3000 UI). Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A (en cours pour le dosage à 3000 UI). TFR (en cours pour le dosage à 3000 UI): 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. HLXC100917. 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 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](mailto:infomedfrance@cslbehring.com) en vous adressant à notre Pharmacien Responsable.**

Mix2Vial® is a registered trademark of West or one of its subsidiaries.

**Didier Vouillot**  
 Direction des Ventes  
 Tél : 01 53 58 54 07  
 Fax : 01 53 58 54 05  
[didier.vouillot@cslbehring.com](mailto:didier.vouillot@cslbehring.com)

Paris, le 1<sup>er</sup> avril 2011

**Objet : Mise à disposition d'un nouveau dosage de notre spécialité  
 HELIXATE® NexGen : Flacons de 3 000 UI**



Madame, Monsieur,

CSL Behring, un des leaders mondiaux des protéines thérapeutiques plasmatiques s'engage depuis plus d'un siècle à apporter aux équipes soignantes et à leurs patients les solutions thérapeutiques les mieux adaptées.

Vous nous avez fait part des attentes et besoins complémentaires de vos patients dans le cadre de leur utilisation régulière d'**HELIXATE® NexGen**, notre facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable. L'un d'entre eux était la mise à disposition de présentations aux dosages supérieurs.

Pour répondre à ce besoin et ainsi simplifier les prescriptions et la préparation du traitement par les patients, CSL Behring met aujourd'hui à votre disposition un **flacon de 3 000 UI**.

**HELIXATE® NexGen offre ainsi aujourd'hui une gamme complète avec 5 présentations différentes :**



**Une gamme complète au service des patients**

**Helixate® NexGen**  
 Facteur VIII recombinant de coagulation (Octocog Alpha)  
 Poudre et solvant pour solution injectable



HELIXATE NEXGEN poudre et solvant pour solution injectable	Code CIP	Code UCD
Flacon de 250 UI	562 096-0 ou 3400956209606	922 498-8 ou 3400892249889
Flacon de 500 UI	562 097-7 ou 3400956209774	922 499-4 ou 3400892249940
Flacon de 1000 UI	562 098-3 ou 3400956209835	922 497-1 ou 3400892249711
Flacon de 2000 UI	572 353-6 ou 3400957235369	931 051-2 ou 3400893105122
Flacon de 3000 UI	578 747-6 ou 3400957874766	935 934-6 ou 3400893593462



■ 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

Notre équipe se tient à votre disposition pour répondre à toutes vos questions. Vous pouvez joindre notre département Information Médicale au 01 53 58 54 00 ou à l'adresse e-mail : [informedfrance@cslbehring.com](mailto:informedfrance@cslbehring.com)

Restant à votre disposition pour toute information complémentaire, je vous prie de recevoir, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Didier VOUILLOT  
Directeur National des Ventes



Une gamme complète au service des patients

**Helixate® NexGen**

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : HELIXATE® NEXGEN 250 UI ou HELIXATE® NEXGEN 500 UI ou HELIXATE® NEXGEN 1000 UI ou HELIXATE® NEXGEN 2000 UI ou HELIXATE® NEXGEN 3000 UI**, poudre et solvant pour solution injectable.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

**2.1 Description générale :** Chaque flacon contient nominalement 250 UI ou 500 UI ou 1000 UI ou 2000 UI ou 3000 UI de facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa). Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant (ADNr) sur cellules de rein de hamster nouveau-né contenant le gène du facteur VIII humain. **2.2 Composition qualitative et quantitative :** 1 ml de HELIXATE® NEXGEN contient approximativement 100 UI (250 UI/2,5 ml) ou 200 UI (500 UI/2,5 ml) ou 400 UI (1000 UI/2,5 ml et 2000 UI/5 ml) ou 600 UI (3000 UI/5,0 ml) de facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa) après reconstitution. L'activité (UI) est déterminée par la méthode en un temps par rapport à la référence FDA Mega, qui a été calibrée par rapport à la référence OMS en Unités Internationales (UI). L'activité spécifique de HELIXATE® NEXGEN est d'environ 4000 UI/mg de protéines. Solvant : eau pour préparations injectables. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre : poudre sèche ou agglomérat, blanche à légèrement jaune. Solvant : eau pour préparation injectable, solution claire et incolore. Le médicament reconstitué est une solution claire et incolore.

**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). • **Traitement à la demande :** Les doses, la fréquence des injections 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, présence éventuelle d'inhibiteurs 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)
<b>Hémorragie</b> Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	<b>20 à 40</b>	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	<b>30 à 60</b>	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	<b>60 à 100</b>	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
<b>Chirurgie</b> <i>Mineure</i> dont extraction dentaire	<b>30 à 60</b>	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
<i>Majeure</i>	<b>80 à 100</b> (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. • **Perfusion continue :** 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. • **Prophylaxie :** Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle est de 20 à 40 UI d'HELIXATE® NEXGEN par kg de poids corporel, administrée 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. • Population pédiatrique : Les données ont été obtenues chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans et d'études non-interventionnelles chez des enfants de tout âge. • 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 anamnestique, 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 :** Voie intraveineuse. 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 de perfusion maximale : 2 ml/min). • Perfusion continue : 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)]. Exemples de calcul de la vitesse de perfusion pour une perfusion continue après une injection initiale en bolus :

	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. Après une première perfusion continue de 24 heures, la clairance devra être recalculée tous les jours en utilisant l'équation d'état d'équilibre en fonction du niveau de facteur VIII mesuré et de la vitesse de perfusion à l'aide de l'équation suivante : Clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII. En cas de perfusion continue, les poches de perfusion doivent être changées toutes les 24 heures. Pour des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubriques 6.6 et la notice. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. Réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster. **4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** • **Réactions d'hypersensibilité :** 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. • **Anticorps (inhibiteurs) :** La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement 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). • **Perfusion continue :** 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. • **Traçabilité :** 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. • **Présence de sodium :** 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. Fertilité, 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. Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité. **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 et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables :** L'effet indésirable le plus fréquemment observé est la formation d'anticorps neutralisants (principalement chez les patients non préalablement traités ou traités à minima). 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).



**Helixate® NexGen**

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