

**HELIXATE NEXGEN 250 UI, HELIXATE NEXGEN 500 UI, HELIXATE NEXGEN 1000 UI, HELIXATE NEXGEN 2000 UI et
HELIXATE NEXGEN 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Mentions Légales Complètes**

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 (DCI : 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 (DCI : 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. Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges.

4.2. Posologie et mode d'administration : Le traitement doit être utilisé 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. **Traitement à la demande :** 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, 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).
Hémorragie		Répéter toutes les 12 à 24 heures.
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	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.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital (telles 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		Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
<i>Mineure</i> dont extraction dentaire	30 à 60	
<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 % (UI/dl). 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. Chaque patient peut présenter une réponse variable au facteur VIII avec des demi-vies et des taux de récupération différents. • **Perfusion continue :** 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)phtalate (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 :** La sécurité et l'efficacité d'HELIXATE NEXGEN ont été établies chez les enfants de tout âge. Les données ont été obtenues à partir d'études cliniques réalisées 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 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** : 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 :

Clairance :	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		
			Concentrations de la solution de rFVIII		
3 ml/h/kg			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 de l'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 les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la notice.

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : • **Hypersensibilité** : Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec HELIXATE NEXGEN. Ce médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster, ainsi que de protéines humaines autres que le facteur VIII (voir rubrique 5.1.). Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que l'urticaire, les nausées, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie. En cas de choc, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être mis en œuvre. • **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 (UB) par ml de plasma par le test Bethesda modifié. 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 le remplacement d'un facteur VIII par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients suite à un changement de traitement afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur. En général, tous les patients traités par du facteur VIII doivent être attentivement surveillés par un suivi clinique et des tests biologiques appropriés afin de dépister le développement d'inhibiteurs. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par la dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de tels patients doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII. • **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. • **Présence de sodium** : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium. • **Événements cardiovasculaires** : Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII. Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, exposer les patients au moins au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan et d'un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires. • **Complications liées au cathéter** : Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte. • **Traçabilité** : Il est fortement recommandé, qu'à chaque administration d'HELIXATE NEXGEN à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro du lot du médicament. • **Population pédiatrique** : La mise en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Aucune interaction d'HELIXATE NEXGEN avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement : HELIXATE NEXGEN n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal. **Grossesse et allaitement** : 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. **Fécondité** : 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 : **Résumé du profil de sécurité** : Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une urticaire, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées avec des facteurs VIII recombinants et celles-ci peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Les réactions cutanées en particulier peuvent survenir de façon assez commune bien que l'évolution vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc) soit considérée comme rare. Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie. **Tableau récapitulatif des effets indésirables** : Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/10000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare/fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des PUPs et des MTPs)*		Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des PTPs au cours des études cliniques et au cours des études post-commercialisation)*		
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)	
Affections du système nerveux					Dysgueusie

PUPs = previously untreated patients = patients non préalablement traités ; PTPs = previously treated patients = patients préalablement traités ; MTPs = minimally treated patients = patients traités à minima ; * voir la rubrique ci-dessous

● Description de certains effets indésirables : Développement d'inhibiteurs : Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez des patients non préalablement traités et des patients préalablement traités (PUPs / PTPs) (voir rubrique 4.4). 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 ≤ 4 jours d'exposition) avec un taux résiduel de FVIII:C < 2 UI/dl. Cinq des 37 PUPs (14 %) et 4 des 23 MTPs (17 %) traités par HELIXATE NEXGEN ont développé des inhibiteurs dans les 20 jours d'exposition. Au total, 9 patients sur 60 (15 %) ont développé des inhibiteurs. Un patient a été perdu de vue et un patient a développé un faible titre d'inhibiteurs au cours du suivi après l'étude. Dans une étude observationnelle, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère a été de 64/183 (37,7 %) avec HELIXATE NEXGEN (suivi jusqu'à 75 jours d'exposition). Dans les études cliniques portant sur 73 patients préalablement traités (PTP, définis comme ayant ≥ 100 jours d'exposition) et suivis pendant 4 ans, aucun inhibiteur *de novo* n'a été observé. Dans les études observationnelles 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*. Population pédiatrique : Outre la formation d'inhibiteurs, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont attendus pour être les mêmes chez les enfants que dans tous les groupes de population. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr

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. Mécanisme d'action : 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. Effets pharmacodynamiques : 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. Perfusion continue : Une étude clinique menée chez des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant subi une intervention chirurgicale lourde a montré qu'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. Hypersensibilité : Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatif 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). Induction de tolérance immunitaire (ITI) : Des données concernant l'induction de tolérance immunitaire ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti- facteur VIII. Une revue rétrospective a été effectuée chez 40 patients et 39 patients ont été inclus dans une étude clinique prospective menée à l'initiative de l'investigateur. Les données montrent qu'HELIXATE NEXGEN a été utilisé pour induire une tolérance immunitaire. Chez les patients pour lesquels la tolérance immunitaire a été obtenue, la reprise du traitement prophylactique en traitement de fond a permis de prévenir ou de contrôler les saignements.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : Absorption : 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. Distribution et élimination : 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 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 à l'exception de ceux mentionnés dans 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. Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit devra être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. 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. Après reconstitution, et au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures. Ne pas mettre au réfrigérateur 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. Durant la période des 30 mois, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C), et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit se périme à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

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 [Mix2vial], 1 nécessaire de ponction veineuse, 1 seringue à usage unique de 5 ml et 2 tampons 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 les dosages à 2000 UI et 3000 UI) en utilisant le dispositif de transfert stérile avec filtre Mix2vial. Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, vous ne devez pas l'utiliser. Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution la solution est claire. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. 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). HELIXATE NEXGEN doit être reconstitué et administré à l'aide des composants fournis dans chaque boîte. Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration doit être réalisée à l'aide de l'adaptateur Mix2vial. Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AMM : Bayer AG – 51368 Leverkusen – Allemagne. **Information médicale, Pharmacovigilance et numéro du centre d'appel d'urgence :** CSL Behring SA – 7/11 quai André Citroën – Tour Cristal – 75015 Paris - France. Tel : 01.53.58.54.00. Fax : 01.53.58.56.83 Mail : infomedfrance@cslbehring.com.

8. NUMERO(S) D'AMM :

- HELIXATE NEXGEN 250 UI (EU/1/00/144/001) : 562 096-0 ou 3400956209606 : poudre en flacon + 2,5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire.
- HELIXATE NEXGEN 500 UI (EU/1/00/144/002) : 562 097-7 ou 3400956209774 : poudre en flacon + 2,5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire.
- HELIXATE NEXGEN 1000 UI (EU/1/00/144/003) 562 098-3 ou 3400956209835 : poudre en flacon + 2,5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire.
- HELIXATE NEXGEN 2000 UI (EU/1/00/144/004) : 572 353-6 ou 3400957235369 : poudre en flacon + 5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire.
- HELIXATE NEXGEN 3000 UI (EU/1/00/144/005) : 578 747-6 ou 3400957874766 : poudre en flacon + 5 ml de solvant en flacon (verre) avec nécessaire.

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : avril 2017.

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. TR : HELIXATE NEXGEN 250 UI : 162,000 Euros; HELIXATE NEXGEN 500 UI : 324,000 Euros; HELIXATE NEXGEN 1000 UI : 648,000 Euros. HELIXATE NEXGEN 2000 UI : 1296,000 Euros. HELIXATE NEXGEN 3000 UI : 1944,000 Euros. HLXC170704

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

CSL Behring s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à l'adresse : infomedfrance@cslbehring.com.

CSL Behring a l'obligation de rendre publiques les conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages d'un montant minimal de dix euros TTC sur www.transparence.sante.gouv.fr.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par CSL Behring destiné à la gestion et au suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la conduite d'enquêtes, ainsi que le respect du dispositif « anti-cadeaux » et la transparence des liens. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès : infomedfrance@cslbehring.com ou 7-11 quai André Citroën 75015 Paris.

Pour une information complète sur les modalités de traitement de vos données (destinataires, transferts hors UE, durée de conservation, etc.) :

