VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov

Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte adminstrasjonssett (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med Bio-Set utstyr, inneholdende pulver (10 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi pluss overføringssett med beskyttelseshette [Bio-Set]).
- en ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og det tilhørende overføringssettet (Bio-Set). Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet i pakningsvedlegget som følger med KOGENATE Bayer. Det er viktig å bruke venepunksjonssettet som følger med preparatet til administrering, da dette inneholder et ”in-line”-filter.
Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes (f.eks. ved infusjon i en perifer eller sentral slange). Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter.
Kontakt Bayer Pharma AG dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 500 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte adminstrasjonssett (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med Bio-Set utstyr, inneholdende pulver (10 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi pluss overføringssett med beskyttelseshette [Bio-Set]).
- en ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og det tilhørende overføringssettet (Bio-Set). Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet i pakningsvedlegget som følger med KOGENATE Bayer. Det er viktig å bruke venepunksjonssettet som følger med preparatet til administrering, da dette inneholder et ”in-line”-filter.
Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes (f.eks. ved infusjon i en perifer eller sentral slange). Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter.
Kontakt Bayer Pharma AG dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 1000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte adminstrasjonssett (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med Bio-Set utstyr, inneholdende pulver (10 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi pluss overføringssett med beskyttelseshette [Bio-Set]).
- en ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og det tilhørende overføringssettet (Bio-Set). Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet i pakningsvedlegget som følger med KOGENATE Bayer. Det er viktig å bruke venepunksjonssettet som følger med preparatet til administrering, da dette inneholder et ”in-line”-filter.
Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes (f.eks. ved infusjon i en perifer eller sentral slange). Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter.
Kontakt Bayer Pharma AG dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 2000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 400 IE (2000 IE / 5,0 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi *Mindre inngrep* inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte adminstrasjonssett (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med Bio-Set utstyr, inneholdende pulver (10 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi pluss overføringssett med beskyttelseshette [Bio-Set]).
- en ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (5,0 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og det tilhørende overføringssettet (Bio-Set). Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet i pakningsvedlegget som følger med KOGENATE Bayer. Det er viktig å bruke venepunksjonssettet som følger med preparatet til administrering, da dette inneholder et ”in-line”-filter.
Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes (f.eks. ved infusjon i en perifer eller sentral slange). Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter.
Kontakt Bayer Pharma AG dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 3000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 600 IE (3000 IE / 5,0 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte adminstrasjonssett (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med Bio-Set utstyr, inneholdende pulver (10 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi pluss overføringssett med beskyttelseshette [Bio-Set]).
- en ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (5,0 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og det tilhørende overføringssettet (Bio-Set). Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet i pakningsvedlegget som følger med KOGENATE Bayer. Det er viktig å bruke venepunksjonssettet som følger med preparatet til administrering, da dette inneholder et ”in-line”-filter.
Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes (f.eks. ved infusjon i en perifer eller sentral slange). Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter.
Kontakt Bayer Pharma AG dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte komponenter (hetteglass med pulver, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, hetteglassadapter og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon, da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med pulver (10 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi og beskyttelseshette av aluminium).
- en ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- adapter til hetteglasset
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og ved hjelp av adapteret til hetteglasset. Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 500 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte komponenter (hetteglass med pulver, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, hetteglassadapter og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon, da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med pulver (10 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi og beskyttelseshette av aluminium).
- en ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- adapter til hetteglasset
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og ved hjelp av adapteret til hetteglasset. Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 1000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte komponenter (hetteglass med pulver, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, hetteglassadapter og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon, da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med pulver (10 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi og beskyttelseshette av aluminium).
- en ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- adapter til hetteglasset
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og ved hjelp av adapteret til hetteglasset. Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 2000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 400 IE (2000 IE / 5,0 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte komponenter (hetteglass med pulver, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, hetteglassadapter og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon, da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med pulver (10 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi og beskyttelseshette av aluminium).
- en ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- adapter til hetteglasset
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (5,0 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og ved hjelp av adapteret til hetteglasset. Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 3000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa). Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En ml av KOGENATE Bayer inneholder ca. 600 IE (3000 IE / 5,0 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av KOGENATE Bayer er ca. 4000 IE/mg protein.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Dosering
Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten

som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep	**Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)**	**Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)**
Blødning		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
Større inngrep	80 - 100 (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

<u>Kontinuerlig infusjon</u>
Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoir. KOGENATE Bayer inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

Profylakse
Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av KOGENATE Bayer pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av KOGENATE Bayer hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

Pasienter med inhibitorer (antistoff)
Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med KOGENATE Bayer. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestisk respons, må bruk av (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

Administrasjonsmåte
Intravenøs bruk.

KOGENATE Bayer skal injiseres intravenøst over flere minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusjon
KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.
Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.
Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearence beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:
clearance = infusjonshastighet/faktisk faktor VIII-nivå.
Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet
Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Kogenate Bayer. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.
Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Inhibitorer
Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusjon
I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Kardiovaskulære hendelser
Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Dokumentasjon
Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang KOGENATE Bayer administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

Pediatrisk populasjon
De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert interaksjoner av KOGENATE Bayer med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amming
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av KOGENATE Bayer under graviditet og amming.
KOGENATE Bayer skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

Fertilitet
Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke av maskiner

KOGENATE Bayer har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Liste over bivirkninger i tabellform
Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige: (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA standard organklassesystem	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne / ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hudrelaterte overfølsomhets-reaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhets-reaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
Nevrologiske sykdommer					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter
PTPer = tidligere behandlede pasienter
MTPer = minimalt behandlede pasienter
*se avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Utvikling av inhibitor
Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har KOGENATE Bayer blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med KOGENATE Bayer utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.
I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med KOGENATE Bayer (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved ≥100 eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert ”de-novo-inhibitorer”.
I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med KOGENATE Bayer med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet ”de-novo-inhibitorer”.

Pediatrisk populasjon
Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

Virkningsmekanisme
Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Farmakodynamiske effekter
Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av KOGENATE Bayer vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

Kontinuerlig infusjon
En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av KOGENATE Bayer kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

Hypersensitivitet
I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntoleranseinduksjon (ITI)
Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at KOGENATE Bayer har blitt brukt til å indusere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for KOGENATE Bayer. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

Distribusjon og eliminasjon
Etter tilførsel av KOGENATE Bayer, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av KOGENATE Bayer hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for KOGENATE Bayer, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til KOGENATE Bayer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
Glysin
Natriumklorid
Kalsiumklorid
Histidin
Polysorbat 80
Sakkarose

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte komponenter (hetteglass med pulver, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, hetteglassadapter og venepunksjonssett) skal brukes til rekonstituering og injeksjon, da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.
Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning KOGENATE Bayer inneholder:
- et hetteglass med pulver (10 ml hetteglass av klart glass type 1, med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi og beskyttelseshette av aluminium).
- en ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml oppløsningsvæske (klar glasssylinder type 1 med propper av lateksfri grå brombutylgummi).
- 1 sprøytestempel
- adapter til hetteglasset
- 1 venepunksjonssett
- 2 injeksjonstørk til engangsbruk
- 2 kompresser
- 2 plaster

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til KOGENATE Bayer.

KOGENATE Bayer pulver skal kun tilberedes med medfølgende oppløsningsvæske (5,0 ml vann til injeksjonsvæsker) i den ferdigfylte sprøyten og ved hjelp av adapteret til hetteglasset. Ved infusjon må preparatet tilberedes under aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes. Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk KOGENATE Bayer oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. KOGENATE Bayer bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/143/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000
Dato for siste fornyelse: 06. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Bayer Corporation (lisensinnehaver)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 250 IE oktokog alfa (100 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med Bio-Set overføringssett med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker med separat sprøytestempel.
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/004

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

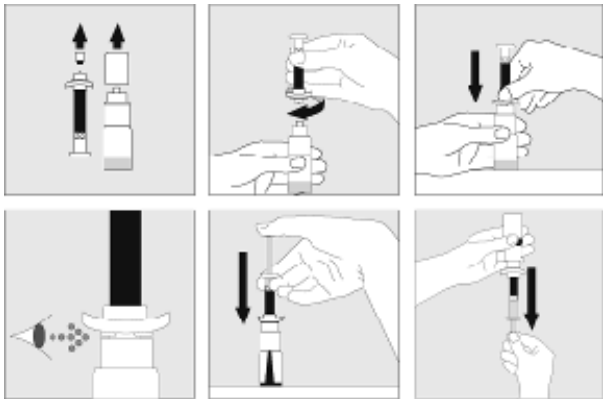
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 250

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE oktokog alfa (100 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 2,5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 500 IE oktokog alfa (200 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med Bio-Set overføringssett med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker med separat sprøytestempel.
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/005

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

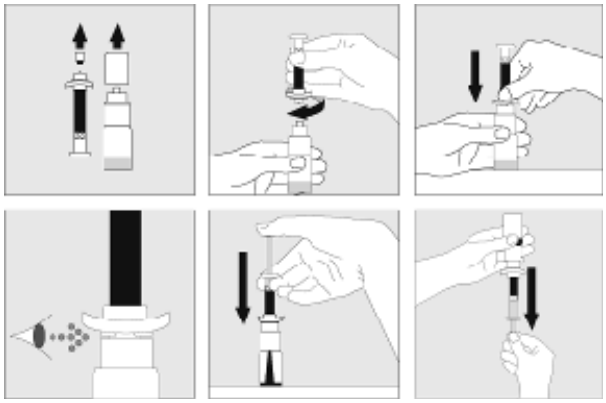
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 500

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE oktokog alfa (200 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 2,5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med Bio-Set overføringssett med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker med separat sprøytestempel.
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/006

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

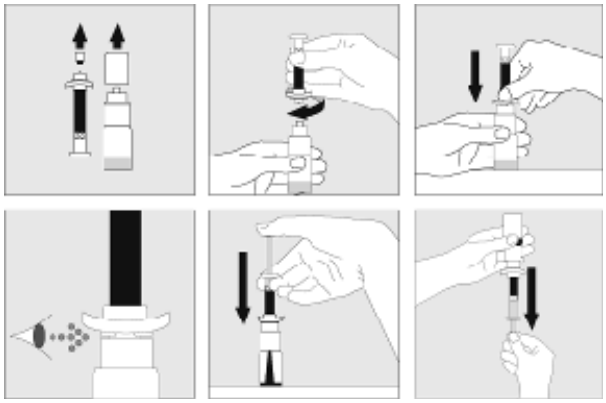
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 1000

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 2,5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med Bio-Set overføringssett med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml vann til injeksjonsvæsker med separat sprøytestempel.
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/010

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

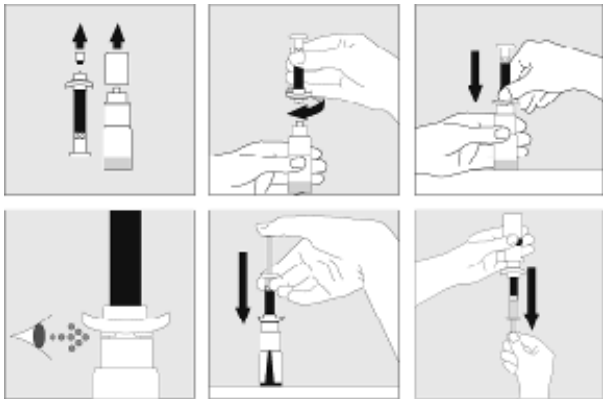
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 2000

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 5,0 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5,0 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med Bio-Set overføringssett med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml vann til injeksjonsvæsker med separat sprøytestempel.
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/012

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

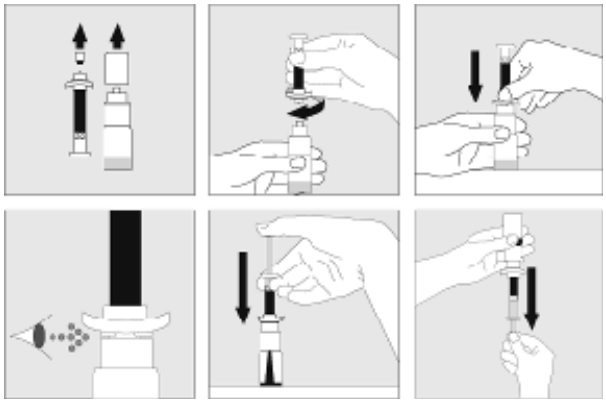
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 3000

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 5,0 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5,0 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 250 IE oktokog alfa (100 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker og med separat sprøytestempel.
1 adapter til hetteglasset
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/007

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

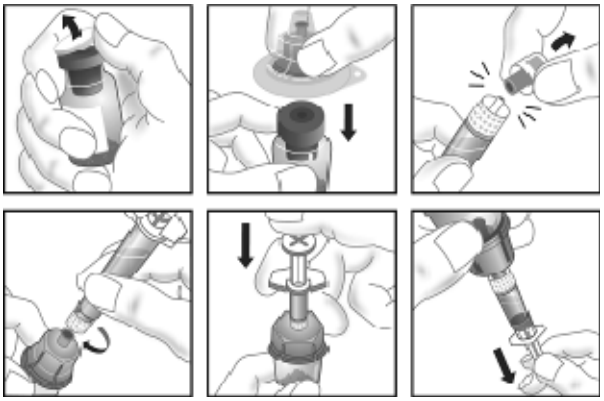
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 250

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE oktokog alfa (100 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 2,5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 500 IE oktokog alfa (200 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker og med separat sprøytestempel.
1 adapter til hetteglasset
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/008

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

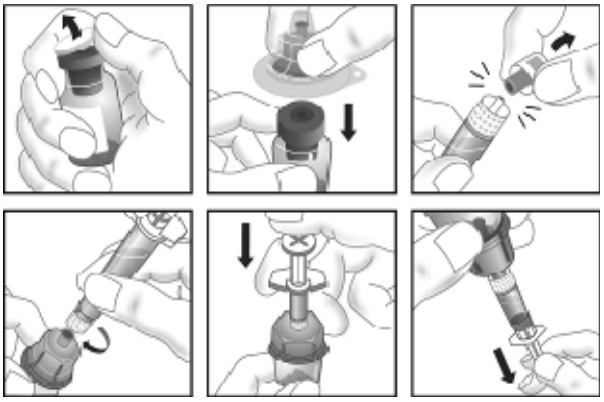
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 500

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE oktokog alfa (200 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 2,5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker og med separat sprøytestempel.
1 adapter til hetteglasset
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/009

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

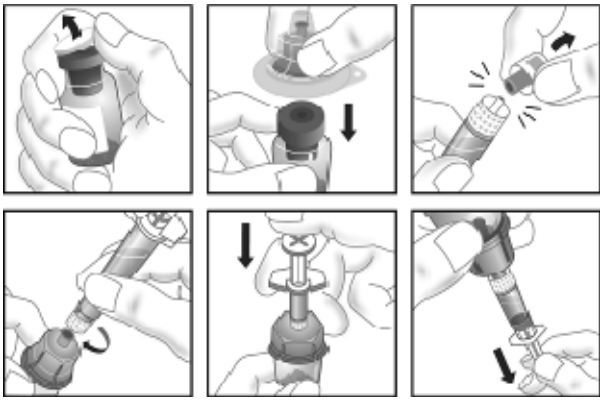
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 1000

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 2,5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml vann til injeksjonsvæsker og med separat sprøytestempel.
1 adapter til hetteglasset
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/011

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

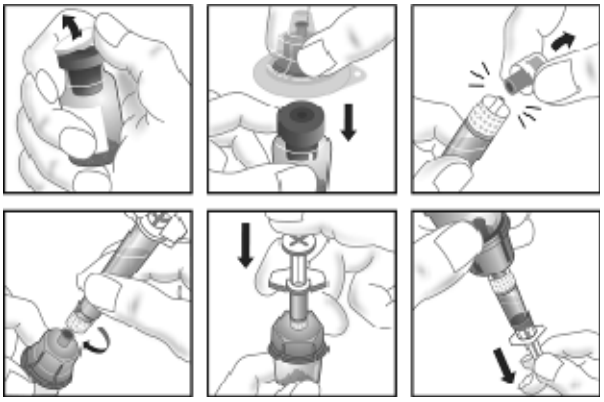
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 2000

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 5,0 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5,0 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 hetteglass: 3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml etter oppløsning).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml vann til injeksjonsvæsker og med separat sprøytestempel.
1 adapter til hetteglasset
1 venepunksjonssett
2 injeksjonstørk til engangsbruk
2 kompresser
2 plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) ……..
Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning må kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER

EU/1/00/143/013

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

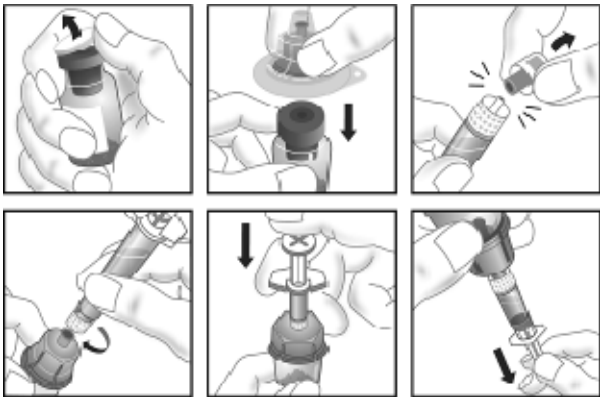
Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget før bruk.



16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

KOGENATE Bayer 3000

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

KOGENATE Bayer 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml etter oppløsning).

6. ANNET

Bayer-Logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

FERDIGFYLT SPRØYTE MED 5,0 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5,0 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 250 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 250 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 250 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 250 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 250 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 250 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 250 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 250 IE inneholder et hetteglass med Bio-Set overføringssett og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 250 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 100 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 250 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 250 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 250 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 250 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 250 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 250 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 250 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 250 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun de hjelpemidlene for tilberedning og administrering (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse

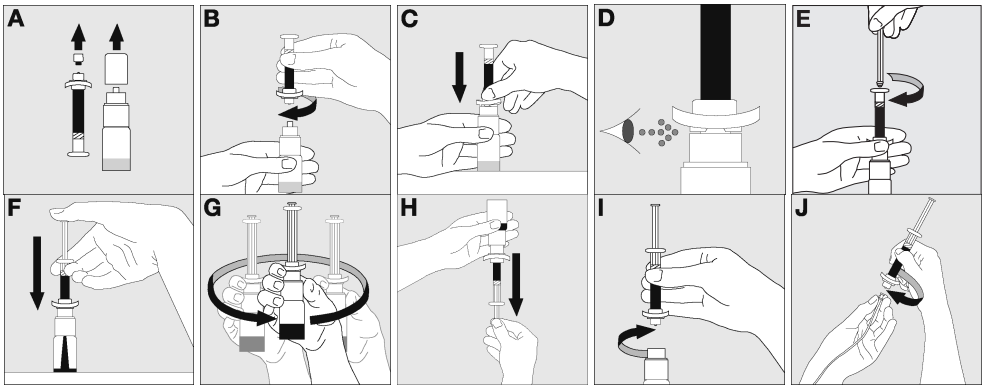
komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet nedenfor. Bruk venepunksjonssettet som følger med da dette inneholder et ”in-line”-filter. Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes. Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

- Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter. Rådfør deg med lege dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann. Oppløsningen må lages på et rent og tørt underlag.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til de føles så varme som hendene dine. Materialet skal ikke bli varmere enn kroppstemperatur (ikke over 37 °C). Tørk synlig fuktighet av hetteglasset.
3. Ta plasthetten av pulverhetteglasset ved å vri den forsiktig lett fra side til side flere ganger, samtidig som du drar oppover. Fjern stopperen som er festet til den hvite toppen på sprøyten (**A**).
4. Skru sprøyten forsiktig fast til hetteglasset (**B**).
5. Plasser hetteglasset på en hard, uglatt overflate og hold det fast med en hånd. Press deretter fingerplaten ved sprøytespissen hardt ned med tommel og pekefinger **(C)** til fingerplaten møter toppkanten av Bio-Settet. Dette viser at systemet er aktivert **(D)**.
6. Koble sprøytestemplet til hetteglasset ved å skru det inn i gummiproppen (**E**).
7. Injiser oppløsningsvæsken inn i hetteglasset som inneholder pulveret ved å presse sprøytestemplet langsomt inn (**F**).
8. Oppløs pulveret ved å forsiktig rotere på hetteglasset. **Ikke** ryst hetteglasset! Forsikre deg om at alt pulveret er oppløst før bruk. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk **ikke** oppløsning med synlige partikler eller som er uklar (**G**).
9. Vend hetteglass/sprøyte opp ned og overfør oppløsningen til sprøyten. Fyll sprøyten ved å dra sprøytestemplet jevnt og langsomt ut (**H**). Pass på at alt innholdet i hetteglasset trekkes inn i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.

10. Anlegg stase. Bestem injeksjonssted, vask huden med et injeksjonstørk og klargjør injeksjonsstedet som anvist av din lege. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
11. Skru løs sprøyten fra hetteglasset (**I**).
12. Fest sprøyten til venepunksjonssettet ved å skru det mot klokken og pass på at det ikke kommer noe blod inn i sprøyten (**J**).
13. Ta bort staseslangen.
14. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.
15. Hvis det behøves ytterligere en dose, fjern den tomme sprøyten ved å vri den mot klokken. Tilbered ønsket mengde preparat, gjenta trinn 2. – 9., ved bruk av en ny sprøyte og fest den til venepunksjonssettet.
16. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 250 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 250 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 250 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 250 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 250 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 250 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Kontakt legen din umiddelbart**.

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 250 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 250 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 250 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 250 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 250 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 500 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 500 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 500 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 500 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 500 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 500 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 500 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 500 IE inneholder et hetteglass med Bio-Set overføringssett og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 500 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 200 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 500 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 500 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 500 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 500 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 500 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 500 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 500 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 500 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun de hjelpemidlene for tilberedning og administrering (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse

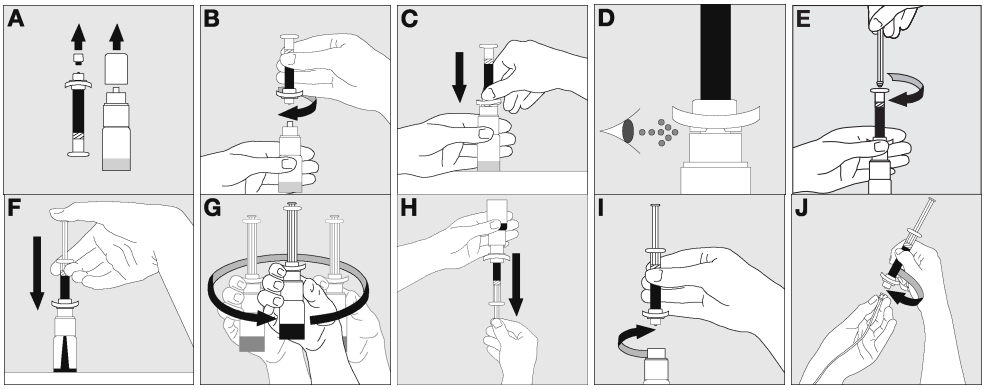
komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet nedenfor. Bruk venepunksjonssettet som følger med da dette inneholder et ”in-line”-filter. Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes. Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

- Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter. Rådfør deg med lege dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann. Oppløsningen må lages på et rent og tørt underlag.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til de føles så varme som hendene dine. Materialet skal ikke bli varmere enn kroppstemperatur (ikke over 37 °C). Tørk synlig fuktighet av hetteglasset.
3. Ta plasthetten av pulverhetteglasset ved å vri den forsiktig lett fra side til side flere ganger, samtidig som du drar oppover. Fjern stopperen som er festet til den hvite toppen på sprøyten (**A**).
4. Skru sprøyten forsiktig fast til hetteglasset (**B**).
5. Plasser hetteglasset på en hard, uglatt overflate og hold det fast med en hånd. Press deretter fingerplaten ved sprøytespissen hardt ned med tommel og pekefinger **(C)** til fingerplaten møter toppkanten av Bio-Settet. Dette viser at systemet er aktivert **(D)**.
6. Koble sprøytestemplet til hetteglasset ved å skru det inn i gummiproppen (**E**).
7. Injiser oppløsningsvæsken inn i hetteglasset som inneholder pulveret ved å presse sprøytestemplet langsomt inn (**F**).
8. Oppløs pulveret ved å forsiktig rotere på hetteglasset. **Ikke** ryst hetteglasset! Forsikre deg om at alt pulveret er oppløst før bruk. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk **ikke** oppløsning med synlige partikler eller som er uklar (**G**).
9. Vend hetteglass/sprøyte opp ned og overfør oppløsningen til sprøyten. Fyll sprøyten ved å dra sprøytestemplet jevnt og langsomt ut (**H**). Pass på at alt innholdet i hetteglasset trekkes inn i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.

10. Anlegg stase. Bestem injeksjonssted, vask huden med et injeksjonstørk og klargjør injeksjonsstedet som anvist av din lege. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
11. Skru løs sprøyten fra hetteglasset (**I**).
12. Fest sprøyten til venepunksjonssettet ved å skru det mot klokken og pass på at det ikke kommer noe blod inn i sprøyten (**J**).
13. Ta bort staseslangen.
14. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.
15. Hvis det behøves ytterligere en dose, fjern den tomme sprøyten ved å vri den mot klokken. Tilbered ønsket mengde preparat, gjenta trinn 2. – 9., ved bruk av en ny sprøyte og fest den til venepunksjonssettet.
16. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 500 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 500 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 500 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 500 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 500 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 500 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Kontakt legen din umiddelbart**.

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 500 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 500 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 500 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 500 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 500 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 1000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 1000 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 1000 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 1000 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 1000 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 1000 IE inneholder et hetteglass med Bio-Set overføringssett og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 1000 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 400 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 1000 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 1000 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 1000 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 1000 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 1000 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun de hjelpemidlene for tilberedning og administrering (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse

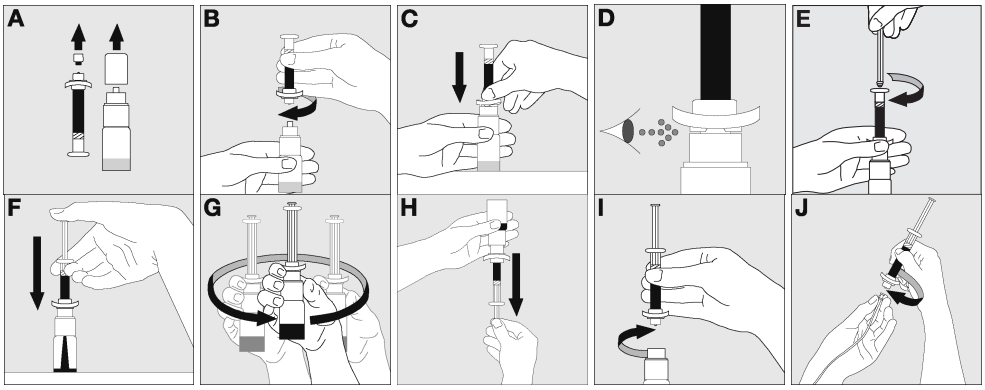
komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet nedenfor. Bruk venepunksjonssettet som følger med da dette inneholder et ”in-line”-filter. Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes. Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

- Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter. Rådfør deg med lege dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann. Oppløsningen må lages på et rent og tørt underlag.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til de føles så varme som hendene dine. Materialet skal ikke bli varmere enn kroppstemperatur (ikke over 37 °C). Tørk synlig fuktighet av hetteglasset.
3. Ta plasthetten av pulverhetteglasset ved å vri den forsiktig lett fra side til side flere ganger, samtidig som du drar oppover. Fjern stopperen som er festet til den hvite toppen på sprøyten (**A**).
4. Skru sprøyten forsiktig fast til hetteglasset (**B**).
5. Plasser hetteglasset på en hard, uglatt overflate og hold det fast med en hånd. Press deretter fingerplaten ved sprøytespissen hardt ned med tommel og pekefinger **(C)** til fingerplaten møter toppkanten av Bio-Settet. Dette viser at systemet er aktivert **(D)**.
6. Koble sprøytestemplet til hetteglasset ved å skru det inn i gummiproppen (**E**).
7. Injiser oppløsningsvæsken inn i hetteglasset som inneholder pulveret ved å presse sprøytestemplet langsomt inn (**F**).
8. Oppløs pulveret ved å forsiktig rotere på hetteglasset. **Ikke** ryst hetteglasset! Forsikre deg om at alt pulveret er oppløst før bruk. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk **ikke** oppløsning med synlige partikler eller som er uklar (**G**).
9. Vend hetteglass/sprøyte opp ned og overfør oppløsningen til sprøyten. Fyll sprøyten ved å dra sprøytestemplet jevnt og langsomt ut (**H**). Pass på at alt innholdet i hetteglasset trekkes inn i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.

10. Anlegg stase. Bestem injeksjonssted, vask huden med et injeksjonstørk og klargjør injeksjonsstedet som anvist av din lege. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
11. Skru løs sprøyten fra hetteglasset (**I**).
12. Fest sprøyten til venepunksjonssettet ved å skru det mot klokken og pass på at det ikke kommer noe blod inn i sprøyten (**J**).
13. Ta bort staseslangen.
14. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.
15. Hvis det behøves ytterligere en dose, fjern den tomme sprøyten ved å vri den mot klokken. Tilbered ønsket mengde preparat, gjenta trinn 2. – 9., ved bruk av en ny sprøyte og fest den til venepunksjonssettet.
16. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 1000 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 1000 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 1000 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 1000 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 1000 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Kontakt legen din umiddelbart**.

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 1000 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 1000 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 1000 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 1000 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 1000 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 2000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 2000 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 2000 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 2000 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 2000 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 2000 IE inneholder et hetteglass med Bio-Set overføringssett og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 2000 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 400 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 2000 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 2000 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 2000 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 2000 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 2000 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun de hjelpemidlene for tilberedning og administrering (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse

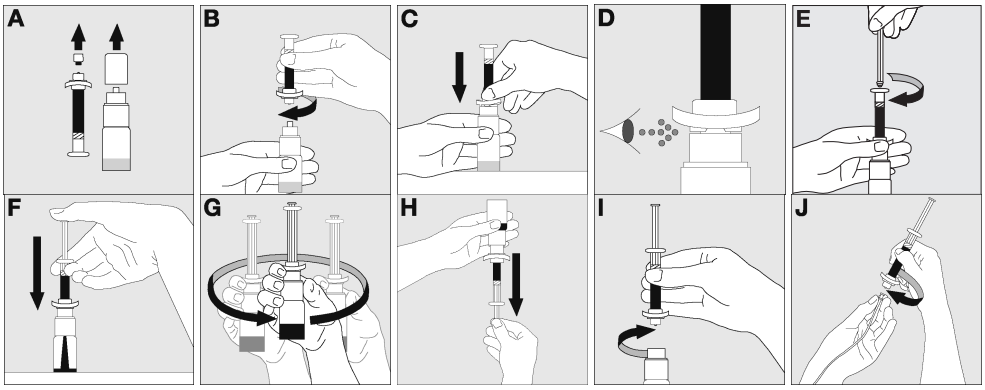
komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet nedenfor. Bruk venepunksjonssettet som følger med da dette inneholder et ”in-line”-filter. Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes. Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

- Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter. Rådfør deg med lege dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann. Oppløsningen må lages på et rent og tørt underlag.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til de føles så varme som hendene dine. Materialet skal ikke bli varmere enn kroppstemperatur (ikke over 37 °C). Tørk synlig fuktighet av hetteglasset.
3. Ta plasthetten av pulverhetteglasset ved å vri den forsiktig lett fra side til side flere ganger, samtidig som du drar oppover. Fjern stopperen som er festet til den hvite toppen på sprøyten (**A**).
4. Skru sprøyten forsiktig fast til hetteglasset (**B**).
5. Plasser hetteglasset på en hard, uglatt overflate og hold det fast med en hånd. Press deretter fingerplaten ved sprøytespissen hardt ned med tommel og pekefinger **(C)** til fingerplaten møter toppkanten av Bio-Settet. Dette viser at systemet er aktivert **(D)**.
6. Koble sprøytestemplet til hetteglasset ved å skru det inn i gummiproppen (**E**).
7. Injiser oppløsningsvæsken inn i hetteglasset som inneholder pulveret ved å presse sprøytestemplet langsomt inn (**F**).
8. Oppløs pulveret ved å forsiktig rotere på hetteglasset. **Ikke** ryst hetteglasset! Forsikre deg om at alt pulveret er oppløst før bruk. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk **ikke** oppløsning med synlige partikler eller som er uklar (**G**).
9. Vend hetteglass/sprøyte opp ned og overfør oppløsningen til sprøyten. Fyll sprøyten ved å dra sprøytestemplet jevnt og langsomt ut (**H**). Pass på at alt innholdet i hetteglasset trekkes inn i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.

10. Anlegg stase. Bestem injeksjonssted, vask huden med et injeksjonstørk og klargjør injeksjonsstedet som anvist av din lege. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
11. Skru løs sprøyten fra hetteglasset (**I**).
12. Fest sprøyten til venepunksjonssettet ved å skru det mot klokken og pass på at det ikke kommer noe blod inn i sprøyten (**J**).
13. Ta bort staseslangen.
14. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.
15. Hvis det behøves ytterligere en dose, fjern den tomme sprøyten ved å vri den mot klokken. Tilbered ønsket mengde preparat, gjenta trinn 2. – 9., ved bruk av en ny sprøyte og fest den til venepunksjonssettet.
16. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 2000 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 2000 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 2000 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 2000 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 2000 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Kontakt legen din umiddelbart**.

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 2000 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 2000 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 2000 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 2000 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 2000 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 3000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 3000 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 3000 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 3000 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 3000 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 3000 IE inneholder et hetteglass med Bio-Set overføringssett og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 3000 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 600 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 3000 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 3000 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 3000 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 3000 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 3000 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun de hjelpemidlene for tilberedning og administrering (hetteglass med pulver med Bio-Set overføringssett, sprøyte fylt med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse

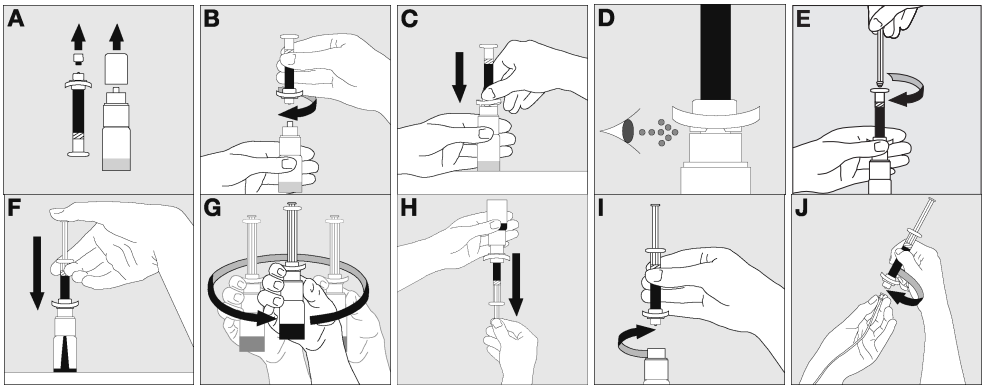
komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering kan utføres ved å følge punktene for rekonstituering og/eller administrering som beskrevet nedenfor. Bruk venepunksjonssettet som følger med da dette inneholder et ”in-line”-filter. Et separat filter som er kompatibelt med KOGENATE Bayer bør brukes i tilfeller der venepunksjonssettet som følger med ikke kan brukes. Disse kompatible filtrene er av typen luer-adapter av polyakryl med integrert polyamidfilter med porestørrelse på 5–20 mikrometer.

- Venepunksjonssettet som følger med preparatet må ikke brukes til å trekke ut blod da det inneholder et ”in-line”-filter. Bruk et administreringssett uten filter når blod må trekkes ut før en infusjon, infunder deretter KOGENATE Bayer gjennom et injeksjonsfilter. Rådfør deg med lege dersom du har spørsmål om KOGENATE Bayer og separate kompatible filtre.

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann. Oppløsningen må lages på et rent og tørt underlag.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til de føles så varme som hendene dine. Materialet skal ikke bli varmere enn kroppstemperatur (ikke over 37 °C). Tørk synlig fuktighet av hetteglasset.
3. Ta plasthetten av pulverhetteglasset ved å vri den forsiktig lett fra side til side flere ganger, samtidig som du drar oppover. Fjern stopperen som er festet til den hvite toppen på sprøyten (**A**).
4. Skru sprøyten forsiktig fast til hetteglasset (**B**).
5. Plasser hetteglasset på en hard, uglatt overflate og hold det fast med en hånd. Press deretter fingerplaten ved sprøytespissen hardt ned med tommel og pekefinger **(C)** til fingerplaten møter toppkanten av Bio-Settet. Dette viser at systemet er aktivert **(D)**.
6. Koble sprøytestemplet til hetteglasset ved å skru det inn i gummiproppen (**E**).
7. Injiser oppløsningsvæsken inn i hetteglasset som inneholder pulveret ved å presse sprøytestemplet langsomt inn (**F**).
8. Oppløs pulveret ved å forsiktig rotere på hetteglasset. **Ikke** ryst hetteglasset! Forsikre deg om at alt pulveret er oppløst før bruk. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk **ikke** oppløsning med synlige partikler eller som er uklar (**G**).
9. Vend hetteglass/sprøyte opp ned og overfør oppløsningen til sprøyten. Fyll sprøyten ved å dra sprøytestemplet jevnt og langsomt ut (**H**). Pass på at alt innholdet i hetteglasset trekkes inn i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.

10. Anlegg stase. Bestem injeksjonssted, vask huden med et injeksjonstørk og klargjør injeksjonsstedet som anvist av din lege. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
11. Skru løs sprøyten fra hetteglasset (**I**).
12. Fest sprøyten til venepunksjonssettet ved å skru det mot klokken og pass på at det ikke kommer noe blod inn i sprøyten (**J**).
13. Ta bort staseslangen.
14. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.
15. Hvis det behøves ytterligere en dose, fjern den tomme sprøyten ved å vri den mot klokken. Tilbered ønsket mengde preparat, gjenta trinn 2. – 9., ved bruk av en ny sprøyte og fest den til venepunksjonssettet.
16. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 3000 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 3000 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 3000 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 3000 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 3000 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Kontakt legen din umiddelbart**.

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 3000 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 3000 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 3000 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 3000 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 3000 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 250 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 250 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 250 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 250 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 250 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 250 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 250 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 250 IE inneholder et hetteglass og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et adapter til hetteglasset, et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 250 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 100 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 250 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 250 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 250 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 250 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 250 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 250 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 250 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 250 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

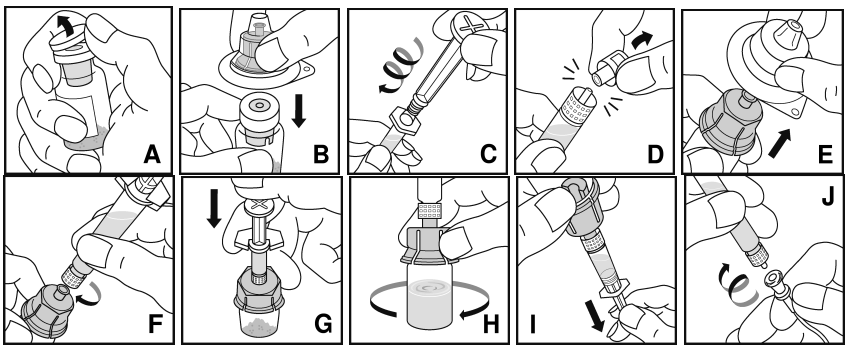
- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun det medisinske utstyret for tilberedning og administrering (adapter, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med pakningen av dette legemidlet. Hvis pakningen er åpnet eller skadet skal du ikke bruke dette medisinske

utstyret. Rådfør deg med lege dersom disse komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.**

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til behagelig temperatur (ikke over 37 °C).
3. Ta beskyttelseshetten av pulverhetteglasset (**A**) og vask gummiproppen med et injeksjonstørk (eller bruk antiseptisk spray).
4. Plasser **hetteglasset** på et fast underlag der det ikke vil skli. Fjern papirbeskyttelsen fra adapterhylsen i plast. **Ikke** ta adapteren ut av plasthylsen. Hold i adapterhylsen mens du presser adapteren ned over hetteglasset (**B**). Adapteren vil feste seg rundt proppen på hetteglasset. Plasthylsen skal fortsatt **ikke** fjernes.
5. Hold den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker rett opp ned. Ta sprøytestemplet, fest det til gjengene i sprøyten, og skru godt til (i klokkeretningen) (**C**).
6. Hold i sylinderen til sprøyten og fjern proppen fra tuppen (**D**). Ikke ta på eller la sprøytetuppen komme i berøring med noe. Legg sprøyten til side for senere bruk.
7. Fjern nå plasthylsen fra adapteren (**E**).
8. Fest den ferdigfylte sprøyten til gjengene i adapteren ved å skru i klokkeretningen (**F**).
9. Injiser oppløsningsvæsken ved å presse sprøytestemplet langsomt ned (**G**).
10. Rotér hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst (H). Hetteglasset skal ikke rystes. Forsikre deg om at pulveret er fullstendig oppløst. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.
11. Hold hetteglasset over adapteren og sprøyten (**I**). Fyll sprøyten ved å trekke ut stemplet i en jevn og langsom bevegelse. Forsikre deg om at alt innholdet i hetteglasset er trukket opp i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.
12. Anlegg stase.
13. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.
14. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
15. Hold hetteglassadapteren på plass mens sprøyten skrus løs fra adapteren (adapteren skal sitte igjen på hetteglasset). Fest sprøyten til venepunksjonssettet og pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten (**J**).
16. Ta bort staseslangen.
17. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.

18. Hvis det behøves ytterligere en dose, brukes en ny sprøyte med innhold tilberedt som nevnt over.
19. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 250 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 250 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 250 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 250 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 250 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 250 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal **injeksjonen/infusjonen stoppes umiddelbart. Kontakt legen din umiddelbart.**

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 250 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 250 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 250 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 250 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 250 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 500 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 500 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 500 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 500 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 500 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 500 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 500 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 500 IE inneholder et hetteglass og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et adapter til hetteglasset, et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 500 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 200 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 500 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 500 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 500 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 500 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 500 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 500 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 500 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 500 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

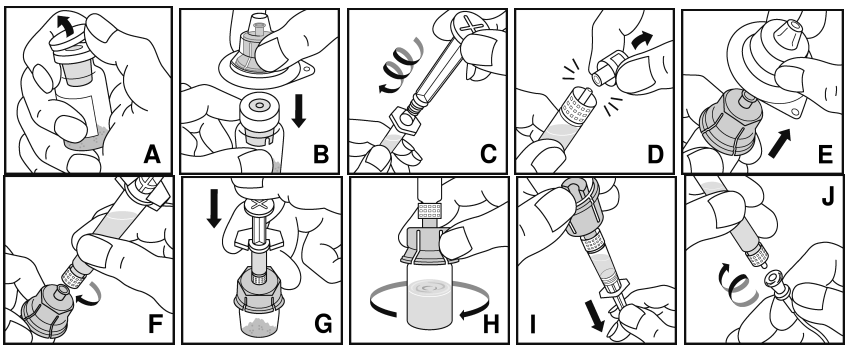
- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun det medisinske utstyret for tilberedning og administrering (adapter, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med pakningen av dette legemidlet. Hvis pakningen er åpnet eller skadet skal du ikke bruke dette medisinske

utstyret. Rådfør deg med lege dersom disse komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.**

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til behagelig temperatur (ikke over 37 °C).
3. Ta beskyttelseshetten av pulverhetteglasset (**A**) og vask gummiproppen med et injeksjonstørk (eller bruk antiseptisk spray).
4. Plasser **hetteglasset** på et fast underlag der det ikke vil skli. Fjern papirbeskyttelsen fra adapterhylsen i plast. **Ikke** ta adapteren ut av plasthylsen. Hold i adapterhylsen mens du presser adapteren ned over hetteglasset (**B**). Adapteren vil feste seg rundt proppen på hetteglasset. Plasthylsen skal fortsatt **ikke** fjernes.
5. Hold den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker rett opp ned. Ta sprøytestemplet, fest det til gjengene i sprøyten, og skru godt til (i klokkeretningen) (**C**).
6. Hold i sylinderen til sprøyten og fjern proppen fra tuppen (**D**). Ikke ta på eller la sprøytetuppen komme i berøring med noe. Legg sprøyten til side for senere bruk.
7. Fjern nå plasthylsen fra adapteren (**E**).
8. Fest den ferdigfylte sprøyten til gjengene i adapteren ved å skru i klokkeretningen (**F**).
9. Injiser oppløsningsvæsken ved å presse sprøytestemplet langsomt ned (**G**).
10. Rotér hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst (H). Hetteglasset skal ikke rystes. Forsikre deg om at pulveret er fullstendig oppløst. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.
11. Hold hetteglasset over adapteren og sprøyten (**I**). Fyll sprøyten ved å trekke ut stemplet i en jevn og langsom bevegelse. Forsikre deg om at alt innholdet i hetteglasset er trukket opp i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.
12. Anlegg stase.
13. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.
14. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
15. Hold hetteglassadapteren på plass mens sprøyten skrus løs fra adapteren (adapteren skal sitte igjen på hetteglasset). Fest sprøyten til venepunksjonssettet og pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten (**J**).
16. Ta bort staseslangen.
17. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.

18. Hvis det behøves ytterligere en dose, brukes en ny sprøyte med innhold tilberedt som nevnt over.
19. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 500 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 500 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 500 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 500 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 500 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.

- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 500 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal **injeksjonen/infusjonen stoppes umiddelbart. Kontakt legen din umiddelbart.**

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 500 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 500 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 500 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 500 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 500 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 1000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 1000 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 1000 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 1000 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 1000 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 1000 IE inneholder et hetteglass og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et adapter til hetteglasset, et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 1000 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 400 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 1000 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 1000 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 1000 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 1000 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 1000 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

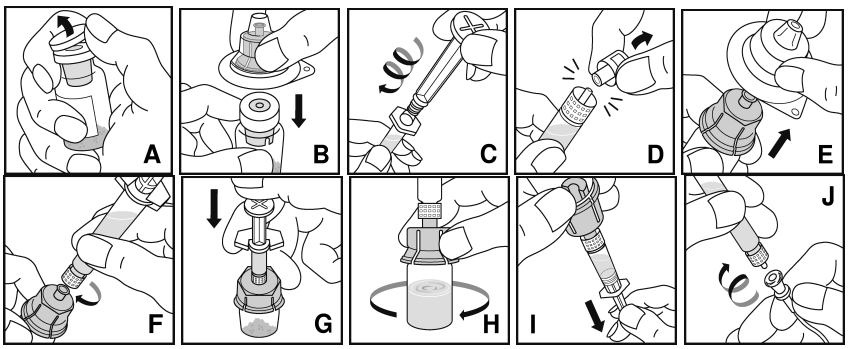
- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun det medisinske utstyret for tilberedning og administrering (adapter, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med pakningen av dette legemidlet. Hvis pakningen er åpnet eller skadet skal du ikke bruke dette medisinske

utstyret. Rådfør deg med lege dersom disse komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.**

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til behagelig temperatur (ikke over 37 °C).
3. Ta beskyttelseshetten av pulverhetteglasset (**A**) og vask gummiproppen med et injeksjonstørk (eller bruk antiseptisk spray).
4. Plasser **hetteglasset** på et fast underlag der det ikke vil skli. Fjern papirbeskyttelsen fra adapterhylsen i plast. **Ikke** ta adapteren ut av plasthylsen. Hold i adapterhylsen mens du presser adapteren ned over hetteglasset (**B**). Adapteren vil feste seg rundt proppen på hetteglasset. Plasthylsen skal fortsatt **ikke** fjernes.
5. Hold den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker rett opp ned. Ta sprøytestemplet, fest det til gjengene i sprøyten, og skru godt til (i klokkeretningen) (**C**).
6. Hold i sylinderen til sprøyten og fjern proppen fra tuppen (**D**). Ikke ta på eller la sprøytetuppen komme i berøring med noe. Legg sprøyten til side for senere bruk.
7. Fjern nå plasthylsen fra adapteren (**E**).
8. Fest den ferdigfylte sprøyten til gjengene i adapteren ved å skru i klokkeretningen (**F**).
9. Injiser oppløsningsvæsken ved å presse sprøytestemplet langsomt ned (**G**).
10. Rotér hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst (H). Hetteglasset skal ikke rystes. Forsikre deg om at pulveret er fullstendig oppløst. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.
11. Hold hetteglasset over adapteren og sprøyten (**I**). Fyll sprøyten ved å trekke ut stemplet i en jevn og langsom bevegelse. Forsikre deg om at alt innholdet i hetteglasset er trukket opp i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.
12. Anlegg stase.
13. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.
14. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
15. Hold hetteglassadapteren på plass mens sprøyten skrus løs fra adapteren (adapteren skal sitte igjen på hetteglasset). Fest sprøyten til venepunksjonssettet og pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten (**J**).
16. Ta bort staseslangen.
17. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.

18. Hvis det behøves ytterligere en dose, brukes en ny sprøyte med innhold tilberedt som nevnt over.
19. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 1000 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 1000 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 1000 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 1000 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 1000 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 1000 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal **injeksjonen/infusjonen stoppes umiddelbart. Kontakt legen din umiddelbart.**

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 1000 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 1000 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 1000 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 1000 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 1000 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 2000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 2000 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 2000 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 2000 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 2000 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 2000 IE inneholder et hetteglass og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et adapter til hetteglasset, et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 2000 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 400 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 2000 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 2000 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 2000 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 2000 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 2000 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

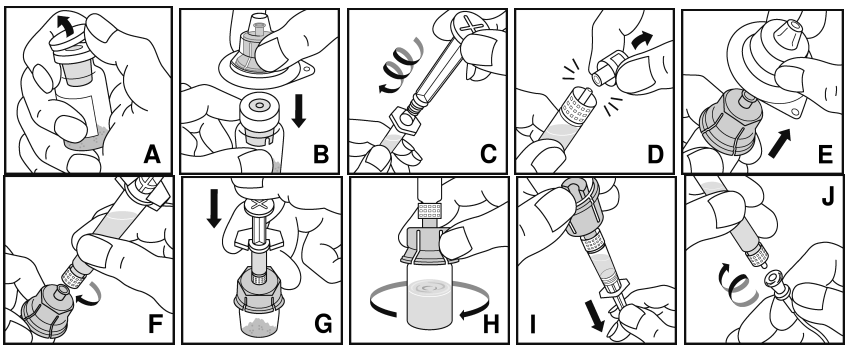
- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun det medisinske utstyret for tilberedning og administrering (adapter, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med pakningen av dette legemidlet. Hvis pakningen er åpnet eller skadet skal du ikke bruke dette medisinske

utstyret. Rådfør deg med lege dersom disse komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.**

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til behagelig temperatur (ikke over 37 °C).
3. Ta beskyttelseshetten av pulverhetteglasset (**A**) og vask gummiproppen med et injeksjonstørk (eller bruk antiseptisk spray).
4. Plasser **hetteglasset** på et fast underlag der det ikke vil skli. Fjern papirbeskyttelsen fra adapterhylsen i plast. **Ikke** ta adapteren ut av plasthylsen. Hold i adapterhylsen mens du presser adapteren ned over hetteglasset (**B**). Adapteren vil feste seg rundt proppen på hetteglasset. Plasthylsen skal fortsatt **ikke** fjernes.
5. Hold den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker rett opp ned. Ta sprøytestemplet, fest det til gjengene i sprøyten, og skru godt til (i klokkeretningen) (**C**).
6. Hold i sylinderen til sprøyten og fjern proppen fra tuppen (**D**). Ikke ta på eller la sprøytetuppen komme i berøring med noe. Legg sprøyten til side for senere bruk.
7. Fjern nå plasthylsen fra adapteren (**E**).
8. Fest den ferdigfylte sprøyten til gjengene i adapteren ved å skru i klokkeretningen (**F**).
9. Injiser oppløsningsvæsken ved å presse sprøytestemplet langsomt ned (**G**).
10. Rotér hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst (H). Hetteglasset skal ikke rystes. Forsikre deg om at pulveret er fullstendig oppløst. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.
11. Hold hetteglasset over adapteren og sprøyten (**I**). Fyll sprøyten ved å trekke ut stemplet i en jevn og langsom bevegelse. Forsikre deg om at alt innholdet i hetteglasset er trukket opp i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.
12. Anlegg stase.
13. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.
14. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
15. Hold hetteglassadapteren på plass mens sprøyten skrus løs fra adapteren (adapteren skal sitte igjen på hetteglasset). Fest sprøyten til venepunksjonssettet og pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten (**J**).
16. Ta bort staseslangen.
17. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.

18. Hvis det behøves ytterligere en dose, brukes en ny sprøyte med innhold tilberedt som nevnt over.
19. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 2000 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 2000 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 2000 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 2000 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 2000 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 2000 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal **injeksjonen/infusjonen stoppes umiddelbart. Kontakt legen din umiddelbart.**

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 2000 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 2000 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 2000 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 2000 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 2000 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KOGENATE Bayer 3000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva KOGENATE Bayer 3000 IE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE
3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 3000 IE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KOGENATE Bayer 3000 IE er og hva det brukes mot

KOGENATE Bayer 3000 IE inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

KOGENATE Bayer brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hver pakning med KOGENATE Bayer 3000 IE inneholder et hetteglass og en ferdigfylt sprøyte med separat sprøytestempel, samt et adapter til hetteglasset, et venepunksjonssett (for injeksjon i en vene), 2 sterile injeksjonstørk til engangsbruk, 2 kompresser og 2 plaster.
Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake. Den ferdigfylte sprøyten inneholder vann til injeksjonsvæsker og skal brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

Hetteglasset med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 3000 IE oktokog alfa (IE står for internasjonale enheter). Etter tilberedning med den tilmålte mengde oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), inneholder hvert hetteglass oktokog alfa 600 IE/ml.

2. Hva du må vite før du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE

Bruk ikke KOGENATE Bayer 3000 IE
- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2*).
- Hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE.

Vær spesielt forsiktig med KOGENATE Bayer 3000 IE

- Hvis du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.

- Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

- Hvis din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.

- Hvis du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibitoren kommer tilbake.

- Hvis du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom, må du informere lege eller apotek.

- Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av KOGENATE Bayer, skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn, tas i betraktning av legen din.

Andre legemidler og KOGENATE Bayer 3000 IE
Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av KOGENATE Bayer 3000 IE under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KOGENATE Bayer 3000 IE inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

- Dette legemidlet er kun ment til intravenøs tilførsel og bør gis innen 3 timer etter tilberedning.

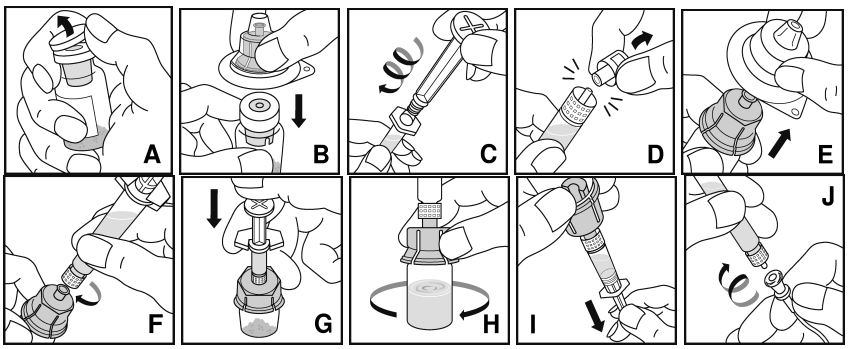
- Du må benytte antiseptisk miljø (betyr rent og fritt for mikroorganismer) ved tilberedning og administrering. Bruk kun det medisinske utstyret for tilberedning og administrering (adapter, ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og venepunksjonssett) som følger med pakningen av dette legemidlet. Hvis pakningen er åpnet eller skadet skal du ikke bruke dette medisinske

utstyret. Rådfør deg med lege dersom disse komponentene ikke kan brukes. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

- Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering utføres ved å bruke hetteglassadapteren.**

- Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsløsninger. Følg nøye din leges anvisninger og bruk instruksjonene nedenfor som retningslinjer:

Rekonstituering og administrering



1. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
2. Varm det uåpnede pulverhetteglasset og sprøyten med oppløsningsvæske i hendene til behagelig temperatur (ikke over 37 °C).
3. Ta beskyttelseshetten av pulverhetteglasset (**A**) og vask gummiproppen med et injeksjonstørk (eller bruk antiseptisk spray).
4. Plasser **hetteglasset** på et fast underlag der det ikke vil skli. Fjern papirbeskyttelsen fra adapterhylsen i plast. **Ikke** ta adapteren ut av plasthylsen. Hold i adapterhylsen mens du presser adapteren ned over hetteglasset (**B**). Adapteren vil feste seg rundt proppen på hetteglasset. Plasthylsen skal fortsatt **ikke** fjernes.
5. Hold den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker rett opp ned. Ta sprøytestemplet, fest det til gjengene i sprøyten, og skru godt til (i klokkeretningen) (**C**).
6. Hold i sylinderen til sprøyten og fjern proppen fra tuppen (**D**). Ikke ta på eller la sprøytetuppen komme i berøring med noe. Legg sprøyten til side for senere bruk.
7. Fjern nå plasthylsen fra adapteren (**E**).
8. Fest den ferdigfylte sprøyten til gjengene i adapteren ved å skru i klokkeretningen (**F**).
9. Injiser oppløsningsvæsken ved å presse sprøytestemplet langsomt ned (**G**).
10. Rotér hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst (H). Hetteglasset skal ikke rystes. Forsikre deg om at pulveret er fullstendig oppløst. Inspiser visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.
11. Hold hetteglasset over adapteren og sprøyten (**I**). Fyll sprøyten ved å trekke ut stemplet i en jevn og langsom bevegelse. Forsikre deg om at alt innholdet i hetteglasset er trukket opp i sprøyten. Hold sprøyten med spissen vendt oppover og skyv inn stemplet til det ikke finnes mer luft igjen i sprøyten.
12. Anlegg stase.
13. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.
14. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.
15. Hold hetteglassadapteren på plass mens sprøyten skrus løs fra adapteren (adapteren skal sitte igjen på hetteglasset). Fest sprøyten til venepunksjonssettet og pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten (**J**).
16. Ta bort staseslangen.
17. Injiser oppløsningen intravenøst i løpet av flere minutter, pass hele tiden på kanylens stilling. Administrasjonshastigheten bør baseres på pasientens velbefinnende, men skal ikke være raskere enn 2 ml/minutt maksimal hastighet av injeksjon.

18. Hvis det behøves ytterligere en dose, brukes en ny sprøyte med innhold tilberedt som nevnt over.
19. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over såret.

Behandling av blødning
Hvor mye KOGENATE Bayer 3000 IE du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som din vekt, graden av din hemofili, hvor blødningen er og hvor alvorlig den er, om du har inhibitorer og hvor høy inhibitor titren er og det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

Din lege beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Han/hun bør alltid tilpasse mengden legemiddel som skal gis og hvor hyppig det skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Under visse omstendigheter kan det være nødvendig med en større dose enn beregnet, særlig som startdose.

Forebyggelse av blødninger
Hvis du bruker KOGENATE Bayer 3000 IE for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktokog alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

Laboratorietester
Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

Dersom blødningskontroll ikke oppnås
Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.
Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

Pasienter med inhibitorer
Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

Administrasjonshastighet
Dette legemidlet skal gis intravenøst over flere minutter. Hastigheten på tilførselen bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal hastighet: 2 ml/min).

Varighet av behandling
Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres.

Substitusjonsbehandling med KOGENATE Bayer er vanligvis livslang.

Dersom du tar for mye av KOGENATE Bayer 3000 IE
Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.
Hvis du har brukt mer KOGENATE Bayer 3000 IE enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

Hvis du glemmer å ta KOGENATE Bayer 3000 IE
- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med KOGENATE Bayer 3000 IE
Ikke avbryt behandlingen med KOGENATE Bayer uten å rådføre deg med legen din.

Dokumentasjon
Det anbefales å notere preparatets navn og produksjonsnummer (lot) hver gang du bruker KOGENATE Bayer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart**. **Rådfør deg med lege umiddelbart**.

Generell liste over mulige bivirkninger:

Svært vanlige:
kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

Vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere
- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

Mindre vanlige:
kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere
- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

Sjeldne:
kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere
- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

Ikke kjent:
Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data
- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:
- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.
Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal **injeksjonen/infusjonen stoppes umiddelbart. Kontakt legen din umiddelbart.**

Antistoff (inhibitorer)
Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KOGENATE Bayer 3000 IE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglass og ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av KOGENATE Bayer 3000 IE

Pulver
Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.
Andre innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

Oppløsningsvæske
Vann til injeksjonsvæsker, sterilisert.

Hvordan KOGENATE Bayer 3000 IE ser ut og innholdet i pakningen

KOGENATE Bayer 3000 IE foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning KOGENATE Bayer 3000 IE.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker
Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.